

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dutazen 0,5 mg/0,4 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține dutasteridă 0,5 mg și clorhidrat de tamsulosin 0,4 mg (echivalent cu tamsulosin 0,367 mg).

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține propilenglicol monocaprilat 299,46 mg (echivalent cu propilenglicol 112,8 mg) și urme de propilenglicol în cerneala neagră.

Fiecare capsulă conține sodiu 0,01 mg.

Medicamentul poate conține urme de lecitină de soia.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule oblongi cu dimensiuni aproximative de 24,2 x 7,74 mm, cu corp de culoare brună și capac de culoare bej imprimat pe capac cu „C001”, cu cerneală neagră. Fiecare capsulă conține:

- O capsulă gelatinoasă moale, oblongă, de dutasteridă (aproximativ 16,5 x 6,5 mm) de culoare galben deschis, umplută cu lichid transparent.
- Aproximativ 183,8 mg de pelete cu eliberare modificată de tamsulosin de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul simptomelor moderate până la severe ale hiperplaziei benigne de prostată (HBP).
- Reducerea riscului de retenție acută de urină (RAU) și a necesității intervențiilor chirurgicale la pacienții cu simptome moderate până la severe de HBP.

Pentru informații referitoare la efectele tratamentului și la grupele de pacienți incluse în studiile clinice, vezi pct. 5.1.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### **Doze**

##### Adulți (incluzând vârstnici)

Doza recomandată de Dutazen este o capsulă (0,5 mg/0,4 mg) în doză unică zilnică.

Acolo unde este indicat, pentru a simplifica tratamentul, Dutazen poate fi utilizat pentru a înlocui administrarea concomitentă de dutasteridă și clorhidrat de tamsulosin din cadrul schemei duble de tratament curente.

Acolo unde este indicat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare schimbarea directă de la monoterapia cu dutasteridă sau clorhidrat de tamsulosin la Dutazen.

#### Insuficiența renală

Nu a fost studiat efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii combinației în doză fixă dutasteridă–tamsulosin. La pacienții cu insuficiență renală, nu se preconizează ajustarea dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Insuficiența hepatică

Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii combinației în doză fixă dutasteridă–tamsulosin, prin urmare, este necesară precauție în cazul administrării la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică severă, utilizarea Dutazen este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Copii și adolescenți

Combinația în doză fixă dutasteridă–tamsulosin este contraindicată la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) (vezi pct. 4.3).

### **Mod de administrare**

Pentru administrare orală.

Pacienții trebuie instruiți să înghită capsulele întregi, cu aproximativ 30 de minute după aceeași masă, în fiecare zi. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise. Contactul cu conținutul capsulei de dutasteridă din interiorul capsulei cu înveliș tare poate determina iritație a mucoasei orofaringiene.

### **4.3 Contraindicații**

Dutazen este contraindicat la:

- Femei, copii și adolescenți (vezi pct. 4.6)
- Pacienți cu hipersensibilitate la dutasteridă, alți inhibitori ai 5-alfa reductazei, tamsulosin (incluzând angioedem indus de tamsulosin), soia, arahide (lecitină de soia) sau la oricare dintre ceilalți excipienți enumerați la pct. 6.1
- Pacienți cu antecedente de hipotensiune arterială ortostatică
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tratamentul asociat trebuie prescris după o atentă evaluare a raportului beneficiu/risc, din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse (inclusiv insuficiență cardiacă) și după ce au fost luate în considerare opțiunile alternative de tratament, inclusiv monoterapia.

#### Neoplasm de prostată și tumori cu grad înalt

Studiul REDUCE, un studiu clinic controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durata de 4 ani, a investigat efectul dutasteridei administrate în doză de 0,5 mg zilnic la pacienți cu risc crescut de neoplasm de prostată (incluzând bărbați cu vârste cuprinse între 50 și 75 de ani, cu valori ale PSA cuprinse între 2,5 ng/ml și 10 ng/ml și cu un rezultat negativ al biopsiei pentru cancer de prostată cu 6 luni înainte de înrolarea în studiu) comparativ cu placebo. Rezultatele studiului au relevat o incidență mai mare a neoplasmelor de prostată cu scor Gleason 8-10 la bărbații tratați cu dutasteridă (n=29, 0,9%) comparativ cu placebo (n=19, 0,6%). Nu este clară legătura dintre administrarea de dutasteridă și neoplasmelor de prostată cu scor Gleason 8-10. Bărbații la care se administrează dutasteridă–tamsulosin trebuie evaluați în mod regulat pentru riscul de apariție a neoplasmului de prostată (vezi pct. 5.1).

#### Antigenul prostatic specific (PSA)

Concentrația plasmatică a antigenului prostatic specific (PSA) reprezintă o componentă importantă în cadrul screening-ului pentru depistarea neoplasmului de prostată. Dutasteridă-tamsulosin determină scăderea concentrației plasmatică medii a PSA cu aproximativ 50% după 6 luni de tratament. La pacienții cărora li se administrează dutasteridă-tamsulosin trebuie stabilită o nouă valoare inițială a PSA după 6 luni de tratament cu dutasteridă-tamsulosin. Ulterior, se recomandă monitorizarea regulată a valorilor PSA. În timpul tratamentului cu dutasteridă-tamsulosin, orice creștere confirmată de la cea mai scăzută concentrație plasmatică a PSA poate semnala prezența neoplasmului de prostată sau lipsa complianței la tratamentul cu dutasteridă-tamsulosin și trebuie evaluată cu atenție, chiar dacă acele valori se regăsesc în intervalul normal de valori pentru bărbații la care nu se administrează tratament cu un inhibitor al 5-alfa reductazei (vezi pct. 5.1). În scopul interpretării unei valori a PSA pentru un pacient care este tratat cu dutasteridă, trebuie urmărite și valorile anterioare ale PSA, pentru a fi comparate.

Tratamentul cu dutasteridă-tamsulosin nu interferează cu utilizarea PSA ca instrument ajutător în diagnosticarea neoplasmului de prostată după ce a fost stabilită o nouă valoare inițială.

Concentrațiile plasmatică totale ale PSA revin la valoarea inițială în decurs de 6 luni de la întreruperea tratamentului. Raportul PSA liber/PSA total rămâne constant, chiar sub influența dutasteridă-tamsulosin. La bărbații la care se administrează dutasteridă-tamsulosin, dacă medicii aleg evaluarea fracției libere a PSA în cadrul screeningului de depistare a neoplasmului de prostată, nu pare să fie necesară ajustarea valorilor acestuia.

Tușeul rectal, precum și alte investigații pentru neoplasmul de prostată sau alte afecțiuni care pot determina aceleași simptome ca și HBP, trebuie efectuate pacienților înainte de începerea tratamentului cu dutasteridă-tamsulosin și periodic după aceea.

#### Evenimente adverse cardiovasculare

În două studii clinice cu durata de 4 ani, incidența insuficienței cardiace (un termen compus al evenimentelor raportate, în primul rând insuficiență cardiacă și insuficiență cardiacă congestivă) a fost puțin mai mare în cazul pacienților cărora li s-a administrat dutasteridă în asociere cu un antagonist alfa1-adrenergic, în principal tamsulosin, comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat această asociere. Pe de altă parte, incidența insuficienței cardiace în cadrul acestor studii a fost mai scăzută la nivelul tuturor grupurilor cu tratament activ, comparativ cu placebo, iar celelalte date disponibile pentru tratamentul cu dutasteridă sau cu antagoniști alfa1-andrenergici nu permit formularea unei concluzii asupra creșterii riscurilor cardiovasculare (vezi pct. 5.1).

#### Neoplasm de sân

Neoplasmul de sân a fost raportat rar la pacienții de sex masculin la care s-a administrat dutasteridă în timpul studiilor clinice și în perioada după punerea pe piață. Cu toate acestea, studiile epidemiologice nu au evidențiat nicio creștere a riscului de apariție a neoplasmului de sân la pacienții de sex masculin în corelație cu utilizarea inhibitorilor 5-alfa reductazei (vezi pct. 5.1). Medicii trebuie să instruiască pacienții să raporteze imediat orice modificări la nivelul țesutului mamar, cum este turgescența sânilor sau scurgeri ale mameloanelor.

#### Insuficiență renală

Tratamentul pacienților cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 10 ml/min) trebuie abordat cu prudență, deoarece nu s-au efectuat studii la acești pacienți.

#### Hipotensiune arterială

Hipotensiune arterială ortostatică: Ca și în cazul altor antagoniști alfa1-adrenergici, poate apărea o reducere a tensiunii arteriale pe parcursul tratamentului cu tamsulosin, care rareori poate să ducă la apariția sincopelor. Pacienții care încep tratamentul cu dutasteridă-tamsulosin trebuie sfătuiți să se așeze sau să se întindă la primele semne ale hipotensiunii arteriale ortostatice (amețeli, slăbiciune), până când simptomele se remit.

Înainte de inițierea tratamentului cu inhibitori ai 5-PDE, pacienții tratați cu antagoniști alfa1-adrenergici trebuie să fie stabili hemodinamici pentru a scădea riscul de apariție a hipotensiunii ortostatice.

Hipotensiune arterială simptomatică: Se recomandă precauție atunci când se administrează alfa-blocante adrenergice incluzând tamsulosin, împreună cu inhibitori ai 5-PDE (de ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Atât antagoniștii alfa1-adrenergici, cât și inhibitorii 5-PDE sunt medicamente vasodilatatoare care pot scădea tensiunea arterială. Administrarea concomitentă de medicamente aparținând acestor două clase poate duce la apariția hipotensiunii arteriale simptomatice (vezi pct. 4.5).

#### Sindromul de Iris Flasc Intraoperator

Sindromul de Iris Flasc Intraoperator (IFIS, o variantă de sindrom cu micșorare a pupilei) a fost observat în timpul intervenției chirurgicale pentru cataractă în cazul unor pacienți tratați anterior cu tamsulosin sau care utilizează tratament cu tamsulosin. IFIS poate crește riscul complicațiilor la nivel ocular în timpul și după intervenție. Drept urmare, inițierea tratamentului cu dutasteridă-tamsulosin la pacienții programați pentru o intervenție chirurgicală pentru cataractă nu este recomandată.

În timpul evaluării preoperatorii, chirurgii care operează cataracta și echipele de oftalmologie trebuie să ia în considerare dacă pacienților programați pentru intervenția chirurgicală pentru cataractă li s-a administrat sau utilizează tratament cu dutasteridă-tamsulosin, pentru a se asigura că vor avea la îndemână toate măsurile necesare pentru abordarea terapeutică a unui posibil IFIS în timpul intervenției.

Se consideră a fi utilă întreruperea tratamentului cu tamsulosin cu 1–2 săptămâni înainte de operația pentru cataractă, dar beneficiul și durata întreruperii tratamentului înainte de intervenția pentru cataractă nu au fost încă stabilite.

#### Inhibitori ai izoenzimelor CYP3A4 și CYP2D6

Administrarea concomitentă a clorhidratului de tamsulosin cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu ketoconazol) sau, într-un grad mic, cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP2D6 (de exemplu paroxetină) poate crește expunerea la tamsulosin (vezi pct. 4.5). Prin urmare, clorhidratul de tamsulosin nu este recomandat la pacienți la care se administrează un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 și trebuie utilizat cu precauție la pacienți la care se administrează un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A4, un inhibitor puternic sau moderat al izoenzimei CYP2D6, o combinație de inhibitori ai izoenzimelor CYP3A4 și CYP2D6 sau în cazul pacienților la care se cunoaște faptul că au un metabolism redus al izoenzimei CYP2D6.

#### Insuficiență hepatică

Dutasteridă-tamsulosin nu a fost studiat la pacienții cu boală hepatică. Se recomandă precauție în cazul administrării dutasteridă-tamsulosin la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2, pct. 4.3 și pct. 5.2).

#### Capsule care prezintă scurgeri

Dutasterida se absoarbe cutanat, ca urmare femeile, copiii și adolescenții trebuie să evite contactul cu capsulele care prezintă scurgeri (vezi pct. 4.6). Dacă se realizează contactul cu capsulele care prezintă scurgeri, zona de contact trebuie spălată imediat cu apă și săpun.

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

Dutazen conține monocaprilat de propilenglicol 299,46 mg (echivalent cu propilenglicol 112,80 mg) în fiecare capsulă și urme de propilenglicol în cerneala neagră.

Acest medicament poate conține urme de lecitină de soia. Dacă sunteți alergic la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament (vezi pct. 4.3).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente pentru dutasteridă-tamsulosin. Afirmațiile următoare reflectă informațiile disponibile pentru fiecare componentă în parte.

## **Dutasteridă**

Pentru informații referitoare la scăderea valorilor concentrațiilor plasmatice ale PSA în timpul tratamentului cu dutasteridă și recomandările cu privire la investigațiile pentru depistarea neoplasmului de prostată, vezi pct. 4.4.

### Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii dutasteridei

Dutasterida este eliminată în principal prin metabolizare. Studiile *in vitro* indică faptul că această metabolizare este catalizată de către izoenzimele CYP3A4 și CYP3A5. Nu au fost efectuate studii de interacțiune specifică cu inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4. Cu toate acestea, într-un studiu farmacocinetic populațional, concentrațiile plasmatice ale dutasteridei au fost în medie de 1,6 până la respectiv de 1,8 ori mai mari la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu verapamil sau diltiazem (inhibitori moderați ai izoenzimei CYP3A4 și inhibitori ai glicoproteinei P), decât la alți pacienți.

Administrarea concomitentă de lungă durată a dutasteridei cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu ritonavir, indinavir, nefazodonă, itraconazol, ketoconazol administrate pe cale orală) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale dutasteridei. Nu este probabilă inhibarea ulterioară a 5-alfa reductazei în cazul expunerilor crescute la dutasteridă. Cu toate acestea, dacă sunt observate reacții adverse, poate fi luată în considerare reducerea frecvenței de administrare a dutasteridei. Trebuie remarcat că în cazul inhibării enzimatică, timpul lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare poate fi prelungit suplimentar și pot trece mai mult de 6 luni de tratament concomitent până la atingerea unei noi concentrații plasmatice la starea de echilibru.

Administrarea a 12 g colestiramină cu o oră după o doză unică de 5 mg dutasteridă nu a influențat farmacocinetica dutasteridei.

### Efectele dutasteridei asupra farmacocineticii altor medicamente

În cadrul unui studiu restrâns (n=24), cu durata de două săptămâni, efectuat la voluntari sănătoși, dutasterida (0,5 mg zilnic) nu a avut efect asupra farmacocineticii tamsulosinului sau terazosinului. De asemenea, nu a existat nicio dovadă de interacțiune farmacodinamică în acest studiu.

Dutasterida nu a avut efect asupra farmacocineticii warfarinei sau digoxinei. Aceasta indică faptul că dutasterida nu inhibă/induce izoenzima CYP2C9 sau glicoproteina P transportoare. Studiile de interacțiune *in vitro* indică faptul că dutasterida nu inhibă enzimele CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP3A4.

## **Tamsulosin**

Administrarea concomitentă de clorhidrat de tamsulosin cu medicamente care pot reduce tensiunea arterială, incluzând anestezice, inhibitori ai 5-PDE și alți antagoniști alfa1-adrenergici, poate duce la potențarea efectelor hipotensive. Combinația în doză fixă dutasteridă-tamsulosin nu trebuie utilizată în asociere cu alți antagoniști alfa1-adrenergici.

Administrarea concomitentă a clorhidratului de tamsulosin și a ketoconazolului (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4) a determinat o creștere a  $C_{max}$  și a ASC pentru clorhidratul de tamsulosin cu un factor de 2,2 și, respectiv 2,8. Administrarea concomitentă a clorhidratului de tamsulosin și a paroxetinei (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP2D6) a determinat o creștere a  $C_{max}$  și a ASC pentru clorhidratul de tamsulosin cu un factor de 1,3 și, respectiv 1,6. O creștere similară a expunerii este așteptată în cazul metabolizanților mai puțin potenți ai izoenzimei CYP2D6 comparativ cu metabolizanții potenți atunci când este administrat concomitent cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4. Nu a fost evaluat clinic efectul administrării concomitente a inhibitorilor izoenzimelor CYP3A4 și CYP2D6 cu clorhidrat de tamsulosin, totuși există un potențial pentru creșterea semnificativă a expunerii la tamsulosin (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a clorhidratului de tamsulosin (0,4 mg) și a cimetidinei (400 mg la interval de 6 ore, timp de 6 zile) a determinat o reducere a clearance-ului (26%) și o creștere a ASC (44%) pentru clorhidratul de tamsulosin. Se recomandă precauție în cazul administrării dutasteridă-tamsulosin în asociere cu cimetidina.

Nu a fost efectuat un studiu clinic decisiv privind interacțiunea medicamentoasă între clorhidratul de tamsulosin și warfarină. Rezultatele provenite din studiile restrânse efectuate *in vitro* și *in vivo* nu sunt concludente. Cu toate acestea diclofenacul și warfarina pot crește viteza de eliminare a

tamsulosinului. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a warfarinei și a clorhidratului de tamsulosin.

Nu au fost observate interacțiuni atunci când clorhidratul de tamsulosin a fost administrat concomitent fie cu atenolol, enalapril, nifedipină sau teofilină. Administrarea concomitentă de furosemidă determină o scădere a concentrațiilor plasmatice de tamsulosin dar, ținând cont de faptul că valorile rămân în limitele normale, nu este necesară ajustarea dozelor.

*In vitro*, fracția liberă de tamsulosin din plasma umană nu este modificată de diazepam, propranolol, triclormetiazidă, clormadinonă, amitriptilină, diclofenac, glibenclamidă sau simvastatină. Nici tamsulosinul nu modifică fracția liberă de diazepam, propranolol, triclormetiazidă și clormadinonă.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Este contraindicată utilizarea dutasteridă-tamsulosin la femei. Nu există studii pentru determinarea efectului dutasteridă-tamsulosin asupra sarcinii, alăptării și fertilității. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile din studiile efectuate cu fiecare componentă în parte (vezi pct. 5.3).

##### Sarcina

Similar altor inhibitori ai 5-alfa reductazei, dutasterida inhibă conversia testosteronului în dihidrotestosteron și, în cazul administrării la o gravidă cu făt de sex masculin, poate inhiba dezvoltarea organelor genitale externe ale acestuia (vezi pct. 4.4). Cantități mici de dutasteridă au fost regăsite în sperma pacienților la care s-a administrat dutasteridă. Nu se cunoaște dacă un făt de sex masculin va fi afectat în cazul expunerii mamei la sperma unui pacient tratat cu dutasteridă (risc care este mai mare în timpul primelor 16 săptămâni de sarcină).

Similar celorlalți inhibitori ai 5-alfa reductazei, în cazul în care partenera pacientului este sau poate deveni gravidă, se recomandă ca pacientul să evite expunerea partenerii la spermă prin utilizarea unui prezervativ.

Administrarea clorhidratului de tamsulosin la femelele gestante de șobolan și la femelele gestante de iepure nu a demonstrat vreun efect nociv asupra fătului.

Pentru informații referitoare la datele preclinice, vezi pct. 5.3.

##### Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă dutasterida sau tamsulosinul se elimină în laptele matern.

##### Fertilitatea

Există raportări care indică faptul că administrarea de dutasteridă afectează caracteristicile spermei (reducere a numărului de spermatozoizi, a volumului seminal și motilității spermatozoizilor) la bărbații sănătoși (vezi pct. 5.1). Posibilitatea reducerii fertilității masculine nu poate fi exclusă. Efectele clorhidratului de tamsulosin asupra numărului de spermatozoizi sau a funcțiilor acestora nu au fost evaluate.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele dutasteridă-tamsulosin asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați despre posibilitatea de apariție a simptomelor asociate hipotensiunii arteriale ortostatice, cum sunt amețelile, atunci când utilizează dutasteridă-tamsulosin.

#### **4.8 Reacții adverse**

Datele prezentate la acest punct fac legătura între administrarea concomitentă a dutasteridei cu tamsulosin din analiza cu durata de 4 ani a studiului CombAT (Asocierea dintre Dutasteridă și Tamsulosin), o comparație între administrarea concomitentă a unei doze de dutasteridă 0,5 mg cu o doză de tamsulosin 0,4 mg o dată pe zi, timp de 4 ani, sau în monoterapie. A fost demonstrată bioechivalența dutasteridă-tamsulosin cu dutasterida administrată concomitent cu tamsulosin (vezi pct. 5.2). De asemenea, sunt disponibile informațiile asupra profilului reacțiilor adverse pentru fiecare

componentă în parte (dutasteridă și tamsulosin). Rețineți că nu toate reacțiile adverse raportate la fiecare componentă în parte au fost raportate și la dutasteridă-tamsulosin și că acestea sunt incluse în informațiile pentru medicul curant.

Datele din studiul CombAT cu durata de 4 ani au arătat că incidența oricărui eveniment advers pe care investigatorul l-a considerat asociat medicamentului pe parcursul primului, celui de-al doilea, al treilea și al patrulea an de tratament a fost de 22%, 6%, 4% și 2% pentru terapia cu combinația dutasteridă-tamsulosin, de 15%, 6%, 3% și 2% pentru monoterapia cu dutasteridă și de 13%, 5%, 2% și 2% pentru monoterapia cu tamsulosin. Incidența mai mare a reacțiilor adverse în cadrul grupului cu tratament asociat în primul an de tratament a fost determinată de incidența mai mare a tulburărilor la nivelul aparatului genital, în special tulburări de ejaculare.

Evenimentele adverse pe care investigatorul le-a considerat asociate medicamentului au fost raportate cu o incidență mai mare sau egală cu 1% în timpul primului an de tratament în Studiul CombAT, studiile clinice de monoterapie HBP și studiul REDUCE și sunt prezentate în tabelul de mai jos.

În plus, reacțiile adverse ale tamsulosinului de mai jos sunt bazate pe informațiile provenite de la publicul larg. Frecvența acestor reacții adverse poate crește atunci când se folosește terapia în combinație.

Frecvența reacțiilor adverse identificate în studiile clinice:

Frecvente  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ; mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ; rare  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ; foarte rare  $< 1/10000$ . În cadrul fiecărui clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Dutasteridă-tamsulosin <sup>a</sup>	Dutasteridă	Tamsulosin <sup>c</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Sincopă	-	-	Rare
	Amețeală	Frecvente	-	Frecvente
	Cefalee	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Insuficiență cardiacă (termen compus <sup>1</sup> )	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente <sup>d</sup>	-
	Palpitații	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială ortostatică	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinită	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Constipație	-	-	Mai puțin frecvente
	Diaree	-	-	Mai puțin frecvente
	Greață	-	-	Mai puțin frecvente
	Vărsături	-	-	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Angioedem	-	-	Rare
	Sindrom Stevens-Johnson	-	-	Foarte rare
	Urticarie	-	-	Mai puțin frecvente

	Erupție cutanată tranzitorie	-	-	Mai puțin frecvente
	Prurit	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Priapism	-	-	Foarte rare
	Impotență <sup>3</sup>	Frecvente	Frecvente <sup>b</sup>	-
	Modificarea (scăderea) libidoului <sup>3</sup>	Frecvente	Frecvente <sup>b</sup>	-
	Tulburări de ejaculare <sup>3^</sup>	Frecvente	Frecvente <sup>b</sup>	Frecvente
	Tulburări la nivelul sânelor <sup>2</sup>	Frecvente	Frecvente <sup>b</sup>	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	-	-	Mai puțin frecvente

<sup>a</sup> Dutasteridă + tamsulosin: din studiul CombAT – frecvența acestor reacții adverse a scăzut în timpul tratamentului, de la anul 1 la anul 4.

<sup>b</sup> Dutasteridă: din studiile clinice monoterapie pentru HBP.

<sup>c</sup> Tamsulosin: din Profilul de Siguranță UE al tamsulosin.

<sup>d</sup> Studiul REDUCE: (vezi pct. 5.1).

<sup>1</sup> Termenul compus de „insuficiență cardiacă” constă din insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă, insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen, insuficiență ventriculară stângă acută, insuficiență ventriculară dreaptă, insuficiență ventriculară dreaptă acută, insuficiență ventriculară, insuficiență cardiopulmonară, cardiomiopatie congestivă.

<sup>2</sup> Include sensibilitate la nivelul sânelor și mărire a sânelor (ginecomastie).

<sup>3</sup> Aceste evenimente adverse de natură sexuală sunt asociate cu administrarea dutasteridei (incluzând administrarea în monoterapie și administrarea în asociere cu tamsulosin). Aceste evenimente adverse pot persista după întreruperea tratamentului. Nu se cunoaște rolul dutasteridei în cazul acestei persistențe

<sup>^</sup> Include scăderea volumului de spermă

### Alte date

Studiul clinic REDUCE a arătat o mai mare incidență a neoplasmelor de prostată cu scor Gleason 8 – 10 la bărbații tratați cu dutasteridă comparativ cu placebo (vezi pct. 4.4 și 5.1). Nu s-a stabilit dacă rezultatele acestui studiu au fost influențate de efectul dutasteridei de reducere a volumului prostatei sau de factorii asociați studiului.

În timpul studiilor clinice și în timpul utilizării după punerea pe piață a fost raportată următoarea reacție adversă: neoplasm de sân la pacienții de sex masculin (vezi pct. 4.4).

### Date obținute după punerea pe piață

Evenimentele adverse rezultate din experiența la nivel mondial de după punerea pe piață a medicamentului provin din raportările spontane după punerea pe piață; prin urmare, incidența reală nu este cunoscută.

### *Dutasteridă*

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacții alergice, incluzând erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, edem localizat și angioedem
Tulburări psihice	Cu frecvență	Depresie



	necunoscută	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Alopecie (în principal căderea părului de pe suprafața corpului), hipertricoză
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Cu frecvență necunoscută	Durere și edem la nivelul testiculelor

### *Tamsulosin*

În cursul supravegherii de după punerea pe piață, cazurile de Sindrom de Iris Flasc Intraoperator (IFIS), o variantă de sindrom cu pupilă mică, apărute în timpul intervenției chirurgicale pentru cataractă, au fost asociate cu antagoniști alfa1 adrenergici, incluzând tamsulosin (vezi pct. 4.4). În plus, în asociere cu administrarea tamsulosinului au fost raportate fibrilație atrială, aritmie, tahicardie, dispnee, epistaxis, vedere încețoșată, afectare a vederii, eritem multiform, dermatită cu exfoliere, tulburări de ejaculare, ejaculare retrogradă, anejaculare și xerostomie. Frecvența evenimentelor adverse și rolul tamsulosinului în apariția acestora nu au putut fi determinate.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile date cu privire la supradozajul cu dutasteridă-tamsulosin. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile cu privire la fiecare componentă în parte.

### **Dutasteridă**

În cadrul studiilor efectuate la voluntari, a fost administrată timp de 7 zile o doză zilnică unică de dutasteridă de până la 40 mg pe zi (de 80 ori mai mare decât doza terapeutică) fără probleme semnificative de siguranță. În cadrul studiilor clinice, au fost administrate zilnic doze de 5 mg, timp de 6 luni, fără să fie observate alte reacții adverse decât cele observate la dozele terapeutice de 0,5 mg dutasteridă. Nu există un antidot specific pentru dutasteridă, prin urmare, în cazul suspiciunii de supradozaj, trebuie administrat tratament adecvat simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

### **Tamsulosin**

Cazuri de supradozaj acut au fost raportate cu o doză de 5 mg de clorhidrat de tamsulosin. Au fost observate hipotensiune arterială acută (tensiune arterială sistolică 70 mm Hg), vărsături și diaree, care au fost tratate prin reechilibrare volemică, pacientul putând fi externat în aceeași zi. În cazul hipotensiunii arteriale acute apărute după supradozaj, trebuie luate măsuri de susținere a funcției cardiovasculare. Tensiunea arterială și frecvența cardiacă pot fi readuse la valorile normale dacă pacientul este așezat în clinostatism. Dacă această manevră nu este de ajutor, pot fi administrate substanțe care să crească volemia și, dacă este necesar, pot fi utilizate medicamente vasopresoare. Funcția renală trebuie monitorizată și trebuie aplicate măsurile generale de susținere a funcțiilor vitale. Este puțin probabil ca dializa să fie de ajutor, deoarece tamsulosinul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

Se pot lua măsuri pentru a împiedica absorbția, ca de exemplu inducerea vărsăturilor. În cazul ingerării unor cantități mari, poate fi efectuat lavaj gastric și pot fi administrate cărbune activat și laxative osmotice, cum este sulfatul de sodiu.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente urologice, antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici; codul ATC: G04CA52.

Dutasteridă–tamsulosin este o combinație în doză fixă între două medicamente: dutasteridă, un inhibitor al ambelor izoenzime ale 5-alfa reductazei (5 ARI) și clorhidrat de tamsulosin, un antagonist al receptorilor adrenergici  $\alpha_{1a}$  și  $\alpha_{1d}$ . Aceste medicamente au mecanisme de acțiune complementare, care ameliorează rapid simptomele, debitul urinar, reduc riscul retenției acute de urină (RAU) și necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP.

Dutasterida inhibă atât tipul 1 cât și tipul 2 al izoenzimelor 5-alfa reductazei, care sunt responsabile de conversia testosteronului în dihidrotestosteron (DHT). DHT este androgenul principal responsabil de creșterea prostatei și de dezvoltarea HBP. Tamsulosinul inhibă receptorii adrenergici  $\alpha_{1a}$  și  $\alpha_{1d}$  de la nivelul mușchiului neted al stromei prostatice și colului vezicii urinare. Aproximativ 75% din receptorii  $\alpha_1$  de la nivel prostatic sunt de subtip  $\alpha_{1a}$ .

#### Administrarea concomitentă de dutasteridă cu tamsulosin

Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile privind tratamentul de administrare concomitentă a dutasteridei cu tamsulosin.

În cadrul unui studiu cu durata de 4 ani, multicentric, multinațional, randomizat, dublu orb, efectuat pe grupuri paralele, au fost evaluate administrarea de dutasteridă 0,5 mg pe zi (n=1623), tamsulosin 0,4 mg pe zi (n=1611) sau administrarea concomitentă de dutasteridă 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n=1610) la pacienți de sex masculin cu simptome moderate până la severe de HBP, care au avut volumul prostatei  $\geq 30$  ml și valori ale PSA cuprinse în intervalul 1,5–10 ng/ml. Aproximativ 53% dintre pacienți fuseseră tratați anterior cu inhibitori de 5-alfa reductază sau cu antagoniști  $\alpha_1$ -adrenergici. Criteriul de evaluare primar de eficacitate în decursul primilor 2 ani de tratament a fost modificarea Scorului Internațional al Simptomelor Prostatei (IPSS), un instrument de măsurare cu 8 puncte, bazat pe AUA-SI, cu o întrebare suplimentară privind calitatea vieții. Criteriile de evaluare secundare de eficacitate la 2 ani au inclus debitul urinar maxim ( $Q_{max}$ ) și volumul prostatei. Administrarea concomitentă a atins semnificație statistică pentru IPSS începând cu Luna 3 în comparație cu dutasterida și începând cu Luna 9 în comparație cu tamsulosinul. Pentru  $Q_{max}$  administrarea concomitentă a atins semnificație statistică începând cu Luna 6 în comparație cu dutasterida și cu tamsulosinul.

Combinația în doză fixă dintre dutasteridă și tamsulosin determină o îmbunătățire superioară a simptomelor, comparativ cu fiecare componentă în parte. După 2 ani de tratament, tratamentul cu această combinație a demonstrat o ameliorare medie ajustată semnificativă statistic a scorurilor simptomelor comparativ cu valoarea inițială de -6,2 unități.

Îmbunătățirea medie ajustată a debitului urinar față de valoarea inițială a fost de 2,4 ml/sec pentru tratamentul cu administrare concomitentă, 1,9 ml/sec pentru dutasteridă și 0,9 ml/sec pentru tamsulosin. Îmbunătățirea medie ajustată a Indexului HPB (BHP Impact Index-BII) față de valoarea inițială a fost de -2,1 unități pentru tratamentul cu administrare concomitentă, -1,7 unități pentru dutasteridă și -1,5 unități pentru tamsulosin.

Aceste ameliorări ale debitului urinar și BII au fost semnificative statistic pentru tratamentul cu această combinație, comparativ cu ambele monoterapii.

Reducerea volumului total al prostatei și a volumului zonei de tranziție a prostatei după 2 ani de tratament a fost semnificativă statistic pentru tratamentul cu această combinație, comparativ cu monoterapia cu tamsulosin.

Criteriul de evaluare principal final de eficacitate la 4 ani de tratament a fost intervalul de timp până la primul eveniment de RAU sau până la necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP. După 4 ani de tratament, terapia cu administrare concomitentă a redus semnificativ statistic riscul de RAU sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP (reducerea riscului cu 65,8%  $p < 0,001$  [ÎI 95%: 54,7% până la 74,1%]) în comparație cu tamsulosin în monoterapie. Incidența RAU sau necesitatea

intervenției chirurgicale pentru HBP până în Anul 4 a fost de 4,2% pentru tratamentul cu administrare concomitentă și de 11,9% pentru tamsulosin ( $p < 0,001$ ). În comparație cu dutasterida în monoterapie, tratamentul cu administrare concomitentă a redus riscul RAU sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP cu 19,6% ( $p = 0,18$  [Î 95%: 10,9% până la 41,7%]). Incidența RAU sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP până în Anul 4 a fost de 5,2% pentru dutasteridă.

Criteriile de evaluare secundare de eficacitate după 4 ani de tratament au inclus timpul până la evoluția clinică (definită ca o combinație a: deteriorare IPSS cu  $\geq 4$  puncte, evenimente de RAU corelate cu HBP, incontinență, infecție a tractului urinar (ITU) și insuficiență renală), modificarea Scorului Internațional al Simptomelor Prostatei (IPSS), debitul urinar maxim ( $Q_{max}$ ) și volumul prostatei. IPSS este un instrument de măsurare cu 8 puncte, bazat pe AUA-SI, cu o întrebare suplimentară asupra calității vieții. Rezultatele după 4 ani de tratament sunt prezentate mai jos:

Parametru	Momentul evaluării	Administrare concomitentă	Dutasteridă	Tamsulosin
RAU sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP (%)	Incidența la Luna 48	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Evoluția clinică* (%)	Luna 48	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (unități)	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
$Q_{max}$ (ml/sec)	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Volumul prostatei (ml)	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare procentuală față de valoarea inițială)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Volumul zonei de tranziție a prostatei (ml) <sup>#</sup>	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare procentuală față de valoarea inițială)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>
Indexul HPB (BHP Impact Index-BII) (unități)	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS Întrebarea 8 (starea de sănătate raportată la HPB) (unități)	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>

Valorile inițiale sunt valori medii și modificările față de valoarea inițială reprezintă schimbări medii ajustate.

\* Evoluția clinică a fost definită ca o combinație a: deteriorare IPSS cu  $\geq 4$  puncte, evenimente de RAU corelate cu HBP, incontinență, ITU și insuficiență renală.

# Măsurat în situații selecționate (13% din pacienții randomizați)

<sup>a</sup>. Administrarea concomitentă atinge semnificație statistică ( $p < 0,001$ ) comparativ cu tamsulosin la luna 48

<sup>b</sup>. Administrarea concomitentă atinge semnificație statistică ( $p < 0,001$ ) comparativ cu dutasteridă la luna 48

#### Dutasteridă

În trei studii de eficacitate primară, dublu-orb, controlate cu placebo, multinaționale, multicentrice, cu durata de 2 ani, a fost evaluată administrarea de dutasterida 0,5 mg pe zi cu administrarea placebo la

4325 subiecți de sex masculin cu simptome moderate până la severe de HBP, care au avut volumul prostatei  $\geq 30$  ml și valori ale PSA cuprinse în intervalul 1,5-10 ng/ml. Studiile au fost apoi continuate cu un studiu extensiv deschis până la 4 ani, la care au participat toți pacienții rămași în studiu, cărora li s-au administrat aceleași doze de dutasteridă de 0,5 mg. După 4 ani au rămas în studiu 37% dintre pacienții randomizați inițial la care s-a administrat placebo și 40% dintre pacienții randomizați inițial la care s-a administrat dutasteridă. Majoritatea (71%) dintre cei 2340 subiecți din studiul extins deschis au urmat tratamentul încă 2 ani, până la sfârșitul studiului.

Cei mai importanți parametri de eficacitate clinică au fost Indexul Simptomelor al Asociației Americane de Urologie (American Urological Association Symptom Index - AUA-SI), debitul urinar maxim ( $Q_{max}$ ) și incidența retenției acute de urină și a necesității intervenției chirurgicale pentru HBP. AUA-SI este un chestionar cu șapte puncte, referitor la simptomele HBP, cu un scor de maximum 35. La momentul inițial, scorul mediu a fost de aproximativ 17. După șase luni, un an și doi ani de tratament, grupul la care s-a administrat placebo a prezentat o ameliorare medie de 2,5, 2,5, respectiv 2,3 puncte, în timp ce grupul tratat cu dutasteridă a prezentat o ameliorare medie de 3,2, 3,8, respectiv 4,5 puncte. Diferențele dintre grupuri au fost semnificative statistic. Ameliorarea observată în cadrul AUA-SI în primii 2 ani ai tratamentului dublu-orb s-a menținut și în următorii 2 ani ai studiilor extinse deschise.

#### *$Q_{max}$ (debitul urinar maxim)*

Inițial, valoarea medie a  $Q_{max}$  a fost de aproximativ 10 ml/sec (valoare normală  $Q_{max} \geq 15$  ml/sec). După unul și doi ani de tratament, în cazul grupului la care s-a administrat placebo debitul s-a îmbunătățit cu 0,8 respectiv 0,9 ml/sec, iar în cazul grupului tratat cu dutasteridă cu 1,7 respectiv 2,0 ml/sec. Diferența dintre cele două grupuri a fost semnificativă statistic, din luna 1 până în luna 24. Creșterea debitului urinar maxim observată pe parcursul primilor 2 ani ai tratamentului dublu-orb s-a menținut și în următorii 2 ani ai studiilor extinse deschise.

#### *Retenția urinară acută și necesitatea intervenției chirurgicale*

După 2 ani de tratament, incidența RAU a fost de 4,2% în grupul la care s-a administrat placebo, comparativ cu 1,8% în grupul tratat cu dutasteridă (reducere a riscului cu 57%). Această diferență este semnificativă statistic și înseamnă că 42 pacienți (ÎI 95%: 30-73) trebuie tratați timp de 2 ani pentru a evita un caz de RAU.

După doi ani, incidența necesității intervențiilor chirurgicale pentru HBP a fost de 4,1% în grupul la care s-a administrat placebo și de 2,2 % în grupul tratat cu dutasteridă (reducere a riscului cu 48%). Această diferență este semnificativă statistic și înseamnă că 51 pacienți (ÎI 95%: 33-109) trebuie tratați timp de doi ani pentru a evita o intervenție chirurgicală.

#### *Distribuția pilozității*

În timpul studiilor de fază III, efectul dutasteridei asupra distribuției pilozității nu a fost studiat specific; cu toate acestea, la pacienții cu alopecie de tip masculin (alopecie androgenică masculină), inhibitorii 5-alfa reductazei pot reduce căderea în exces a părului și pot induce creșterea părului.

#### *Funcția tiroidiană*

Funcția tiroidiană a fost evaluată în cadrul unui studiu cu durata de 1 an, la voluntari sănătoși. La sfârșitul primului an de tratament cu dutasteridă, concentrațiile plasmatiche ale tiroxinei libere au fost stabile, dar valorile TSH au fost ușor crescute (cu 0,4 MCIU/ml), comparativ cu placebo. Cu toate acestea, în timp ce valorile TSH au fost variabile, intervalele medii ale TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) au rămas în limite normale (0,5-5/6 MCIU/ml), valorile tiroxinei libere au fost stabile în limitele normale și similare atât pentru administrarea placebo, cât și a dutasteridei; modificările TSH nu au fost considerate semnificative clinic. În toate studiile clinice, nu au existat date care să sugereze că dutasterida influențează în mod negativ funcția tiroidiană.

#### *Neoplasmul de sân*

În cadrul studiilor clinice cu durata de 2 ani, care au asigurat o expunere la dutasteridă de 3374 pacienți/ an, la momentul înrolării în studiul extins deschis cu durata de 2 ani, au existat 2 cazuri de neoplasm de sân la pacienți tratați cu dutasteridă și 1 caz la un pacient la care s-a administrat placebo.

În cadrul studiilor clinice cu durata de 4 ani CombAT și REDUCE, care au asigurat o expunere la dutasteridă de 17489 pacienți/an și o expunere la asocierea dutasteridă-tamsulosin de 5027 pacienți/an, nu s-a raportat niciun caz de neoplasm de sân în niciunul dintre grupele de tratament. Două studii epidemiologice caz-control, unul dintre acestea derulat pe o bază de date medicale din SUA (n=339 pacienți cu neoplasm de sân și n=6780 subiecți-control) și celălalt pe o bază de date medicale din Marea Britanie (n=398 pacienți cu neoplasm de sân și n=3930 subiecți-control) nu au relevat nicio creștere a riscului de apariție a neoplasmului de sân la pacienții de sex masculin în corelație cu utilizarea inhibitorilor 5-alfa reductazei (vezi pct. 4.4.). Rezultatele primului studiu nu au identificat existența unei corelații pozitive pentru neoplasmul de sân la pacienții de sex masculin (risc relativ pentru  $\geq 1$  an de utilizare înainte de diagnosticul de neoplasm de sân comparativ cu  $< 1$  an de utilizare: 0,70: ÎI de 95% 0,34, 1,45). În cel de-al doilea studiu, raportul estimat al probabilităților pentru neoplasm de sân, corelat cu utilizarea inhibitorilor 5-alfa reductazei, comparativ cu situația în care nu au fost utilizați, a fost de 1,08: ÎI 95%: 0,62, 1,87). Nu a fost stabilită o relație cauză-efect între apariția neoplasmului de sân la pacienții de sex masculin și utilizarea de lungă durată a dutasteridei.

#### *Efecte asupra fertilității masculine*

Efectele dutasteridei 0,5 mg pe zi asupra caracteristicilor spermei au fost evaluate într-un studiu la voluntari sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 52 de ani (n=27 la care s-a administrat dutasteridă și n=23 la care s-a administrat placebo), pe durata a 52 de săptămâni de tratament și 24 de săptămâni de urmărire după tratament. La 52 de săptămâni, reducerea procentuală medie față de valoarea inițială a numărului total de spermatozoizi, a volumului spermei și a motilității spermatozoizilor a fost de 23%, 26%, respectiv 18% în grupul tratat cu dutasteridă comparativ cu valoarea inițială din grupul la care s-a administrat placebo. Concentrația spermei și morfologia spermatozoizilor nu au fost afectate. După 24 de săptămâni de urmărire după tratament, în grupul de tratament cu dutasteridă valoarea medie procentuală a numărului total de spermatozoizi rămăsese cu 23% mai mică decât valoarea inițială. Deși valorile medii ale parametrilor la toate momentele au rămas în intervalul normal și nu au îndeplinit criteriul predefinit pentru o modificare clinic semnificativă (30%), doi subiecți din grupul de tratament cu dutasteridă au prezentat scăderi ale numărului de spermatozoizi mai mari de 90% comparativ cu valoarea inițială la 52 de săptămâni, cu o revenire parțială în săptămâna 24 după tratament. Posibilitatea reducerii fertilității masculine nu poate fi exclusă.

#### *Evenimente adverse cardiovasculare*

Într-un studiu HBP cu durata de 4 ani, de evaluare a administrării dutasteridei în combinație cu tamsulosin la 4844 bărbați (studiul CombAT), incidența termenului compus de insuficiență cardiacă în cazul grupului la care s-a administrat tratament cu această combinație (14/1610, 0,9%) a fost mai mare decât în cazul celorlalte grupuri la care s-a administrat separat fie monoterapie cu dutasteridă (4/1623, 0,2%), fie monoterapie cu tamsulosin (10/1611, 0,6%).

Într-un alt studiu cu durata de 4 ani efectuat la 8231 bărbați cu vârste cuprinse între 50 și 75 de ani, cu un rezultat anterior negativ al biopsiei pentru neoplasm de prostată și cu valori inițiale ale PSA cuprinse între 2,5 ng/ml și 10 ng/ml în cazul bărbaților cu vârste cuprinse între 50 și 60 de ani, sau între 3 ng/ml și 10 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta mai mare de 60 de ani (studiul REDUCE), s-a observat o incidență mai mare a termenului compus de insuficiență cardiacă la subiecții tratați cu 0,5 mg dutasteridă în doză unică zilnică (30/4105, 0,7%) comparativ cu subiecții tratați cu placebo (16/4126, 0,4%). O analiză post-hoc a acestui studiu a arătat o incidență mai mare a termenului compus de insuficiență cardiacă la subiecții la care se administrează concomitent dutasteridă și un antagonist alfa1-adrenergic (12/1152, 1,0%) comparativ cu subiecții tratați doar cu dutasteridă, fără administrare de antagonist alfa1-adrenergic (18/2953, 0,6%) sau față de cei tratați cu placebo și un antagonist alfa1-adrenergic (1/1399,  $< 0,1\%$ ) sau cu placebo, fără administrare de antagonist alfa1-adrenergic (15/2727, 0,6%).

În cadrul unei metaanalize a 12 studii clinice randomizate, controlate cu placebo sau cu agent comparator (n=18.802) care a evaluat riscurile de apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare asociate cu utilizarea dutasteridei (comparativ cu subiecții-control), nu au fost identificate creșteri consecvente, statistic semnificative ale riscului de insuficiență cardiacă (RR 1,05; ÎI 95%: 0,71, 1,57),

de infarct miocardic acut (RR 1,00; ÎI 95%: 0,77, 1,30) sau de accident vascular cerebral (RR 1,20; ÎI 95%: 0,88, 1,64).

#### *Neoplasm de prostată și tumori cu grad înalt*

Într-un studiu cu durata de 4 ani, la care s-a comparat administrarea de dutasteridă și de placebo, efectuat la 8231 bărbați cu vârste cuprinse între 50 și 75 de ani, cu un rezultat anterior negativ al biopsiei pentru cancer de prostată și cu valori inițiale ale PSA cuprinse între 2,5 ng/ml și 10 ng/ml în cazul bărbaților cu vârste cuprinse între 50 și 60 de ani, sau între 3 ng/ml și 10 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta mai mare de 60 de ani (studiul REDUCE), pentru 6706 subiecți au fost disponibile rezultate ale biopsiei prin puncție pentru neoplasm de prostată (în principal specificate în protocol) pentru analizare în scopul determinării scorului Gleason. În studiu au fost diagnosticați cu neoplasm de prostată 1517 subiecți. Majoritatea cazurilor de neoplasm de prostată detectabile prin biopsie în ambele grupuri de tratament au fost diagnosticate ca fiind cu grad mic (scor Gleason 5-6, 70%).

În grupul tratat cu dutasteridă a fost observată o incidență mai mare a neoplasmelor de prostată cu scor Gleason 8-10 (n=29, 0,9%) comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). În primii 2 ani de studiu (anii 1-2), numărul de subiecți cu neoplasme scor Gleason 8-10 a fost similar în grupul tratat cu dutasteridă (n=17, 0,5%) și în grupul tratat cu placebo (n=18, 0,5%). În anii 3-4 de studiu, au fost diagnosticate mai multe cazuri de neoplasm scor Gleason 8-10 în grupul tratat cu dutasteridă (n=12, 0,5%) comparativ cu grupul tratat cu placebo (n=1, < 0,1%) (p=0,0035). Nu sunt disponibile date referitoare la bărbații cu risc de neoplasm de prostată tratați cu dutasteridă pe o perioadă mai mare de 4 ani. Procentul de subiecți diagnosticați cu neoplasme scor Gleason 8-10 a fost consistent în decursul perioadelor de timp ale studiului (anii 1-2 și anii 3-4) în grupul tratat cu dutasteridă (0,5% în fiecare perioadă de timp), în timp ce în grupul tratat cu placebo, procentul de subiecți diagnosticați cu neoplasme scor Gleason 8-10 a fost mai mic în anii 3-4 de studiu (<0,1%) decât în anii 1-2 de studiu (< 0,1% comparativ cu 0,5%) (vezi pct. 4.4). Nu a fost observată nici o diferență în ceea ce privește incidența neoplasmelor cu scor Gleason 7-10 (p=0,81).

Studiul de monitorizare pe o perioadă suplimentară de 2 ani a subiecților din studiul REDUCE nu a identificat cazuri noi de neoplasm de prostată cu scor Gleason 8-10.

Într-un studiu HBP cu durata de 4 ani (CombAT), în care biopsia nu a fost specificată în protocolul de studiu și toate diagnosticele de neoplasm de prostată s-au bazat pe biopsii solicitate de investigatori, ratele de apariție ale neoplasmului cu scor Gleason 8-10 au fost de 0,5% (n=8) în cazul tratamentului cu dutasteridă, 0,7% (n=11) în cazul tratamentului cu tamsulosin și 0,3% (n=5) în cazul dutasteridei administrată concomitent cu tamsulosin.

Patru studii epidemiologice populaționale diferite (dintre care două au fost efectuate pe un număr total de 174895 pacienți și anume unul pe 13892 pacienți și altul pe o populație de 38058) au demonstrat că tratamentul cu inhibitori de 5-alfa reductază nu este asociat cu apariția neoplasmului de prostată de grad înalt, cu apariția neoplasmului de prostată în general și nici cu creșterea mortalității generale. Nu este clară legătura dintre administrarea de dutasteridă și neoplasmul de prostată cu grad înalt.

#### *Efecte asupra funcției sexuale*

Efectele dutasteridă-tamsulosin asupra funcției sexuale au fost evaluate într-un studiu dublu-orb, placebo controlat la bărbați activi din punct de vedere sexual cu HBP (n=243 dutasteridă tamsulosin, n=246 placebo). După 12 luni, în grupul care a primit combinația s-a observat o scădere semnificativ statistic mai mare (în răutățire) la scorul Chestionarului Pentru Sănătatea Sexuală a Barbaților (MSHQ). Scăderea a fost în principal legată de aspectele privind afectarea ejaculării și a satisfacției generale decât de aspectele privind erecția. Aceste efecte nu au afectat percepția participanților la studiu asupra dutasteridă-tamsulosin care a fost evaluată cu o satisfacție semnificativ statistic mai mare pe parcursul celor 12 luni decât placebo (p<0,05).

În acest studiu reacțiile adverse sexuale au apărut în timpul celor 12 luni de tratament și aproximativ jumătate dintre acestea s-au remis în decursul a 6 luni după tratament.

Combinația în doză fixă dutasteridă-tamsulosin și dutasterida ca monoterapie sunt cunoscute că determină reacții adverse la nivelul funcției sexuale (vezi pct. 4.8).

Asa cum s-a observat în alte studii clinice, inclusiv CombAT și REDUCE incidența reacțiilor adverse legate de funcția sexuală scade cu timpul în tratamentul continuu.

## Tamsulosin

Tamsulosinul crește rata debitului urinar maxim. Acesta ameliorează obstrucția prin relaxarea musculaturii netede de la nivelul prostatei și uretrei, îmbunătățind astfel simptomatologia legată de golirea vezicii urinare. De asemenea, tamsulosinul ameliorează simptomele de umplere în cadrul cărora instabilitatea vezicii joacă un rol important. Aceste efecte asupra simptomelor de umplere și de golire a vezicii se mențin pe parcursul tratamentului de lungă durată. Necesitatea tratamentului chirurgical sau cateterizării este semnificativ amânată.

Antagoniștii alfa-1 adrenergici pot reduce tensiunea arterială prin reducerea rezistenței periferice. În timpul studiilor cu tamsulosin nu a fost observată o reducere semnificativă clinic a tensiunii arteriale.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Bioechivalența a fost demonstrată între administrarea combinației în doză fixă dutasteridă-tamsulosin și administrarea concomitentă a capsulelor individuale care conțin dutasteridă respectiv tamsulosin. Studiul de bioechivalență cu doză unică a fost efectuat atât pentru administrarea înainte de masă, cât și după masă. A fost observată o reducere de 30% a  $C_{max}$  pentru componenta tamsulosin a combinației în doză fixă dutasteridă-tamsulosin în cazul administrării după masă, comparativ cu administrarea înainte de masă. Alimentele nu au avut niciun efect asupra ASC pentru tamsulosin.

### Absorbție

#### Dutasteridă

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 0,5 mg dutasteridă, timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime este de 1 până la 3 ore. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 60%. Biodisponibilitatea dutasteridei nu este influențată de ingestia de alimente.

#### Tamsulosin

Tamsulosinul este absorbit din intestin și este biodisponibil aproape în întregime. Atât viteza, cât și gradul de absorbție ale tamsulosinului sunt reduse în cazul administrării la 30 de minute după masă. Uniformitatea absorbției poate fi îmbunătățită dacă pacientul utilizează întotdeauna dutasteridă-tamsulosin după aceeași masă. În cazul tamsulosinului există o relație de proporționalitate între doză și expunerea plasmatică.

În cazul administrării unei doze unice de tamsulosin după masă, concentrațiile plasmatice maxime de tamsulosin sunt atinse în aproximativ 6 ore, iar la starea de echilibru, care este atinsă în ziua a 5-a de administrări repetate,  $C_{max}$  medie la starea de echilibru este cu aproximativ 2/3 mai mare decât cea atinsă în cazul administrării unei doze unice. Deși acest lucru a fost observat în cazul vârstnicilor, e de așteptat ca aceeași constatare să fie valabilă și în cazul pacienților mai tineri.

### Distribuție

#### Dutasteridă

Dutasterida are un volum mare de distribuție (300 până la 500 litri) și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99,5%). Ca urmare a administrării zilnice, concentrațiile plasmatice ale dutasteridei ating 65% din concentrația la starea de echilibru după o lună și aproximativ 90% după 3 luni.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale dutasteridei (CSE), de aproximativ 40 ng/ml, sunt obținute după 6 luni de administrare a unei doze de 0,5 mg dutasteridă, în priză unică zilnică. Coeficientul de distribuție al dutasteridei din plasmă în spermă este de aproximativ 11,5%.

#### Tamsulosin

La om, tamsulosinul se leagă în proporție de 99% de proteinele plasmatice. Volumul de distribuție este mic (de aproximativ 0,2 l/kg).

### Metabolizare

#### Dutasteridă

*In vivo*, dutasterida este metabolizată în proporție mare. *In vitro*, dutasterida este metabolizată de către citocromul P450 prin izoenzimele 3A4 și 3A5 în trei metaboliți monohidroxilați și un metabolit dihidroxilat.

La starea de echilibru, după administrarea orală a 0,5 mg dutasteridă pe zi, 1% până la 15,4% (în medie 5,4%) din doza administrată se elimină sub formă nemodificată prin materiile fecale. Cantitatea rămasă este excretată în materiile fecale sub forma a 4 metaboliți principali, care reprezintă 39%, 21%, 7% și 7% din substanța activă și 6 metaboliți secundari (mai puțin de 5% fiecare). În urină, la om, au fost evidențiate doar urme de dutasteridă nemetabolizată (mai puțin de 0,1% din doză).

### Tamsulosin

La om, nu are loc o bioconversie enantiomerică de la clorhidratul de tamsulosin [izomer R(-)] la izomerul S(+). Clorhidratul de tamsulosin este metabolizat în proporție mare de către enzimele citocromului P450 la nivel hepatic și mai puțin de 10% din doză este excretată în urină sub formă nemodificată. Cu toate acestea, la om, profilul farmacocinetic al metaboliților nu a fost stabilit. Rezultatele provenite din studiile *in vitro* arată că izoenzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt implicate în metabolizarea tamsulosinului la care participă în proporție mică și alte izoenzime CYP. Inhibarea enzimelor hepatice care metabolizează medicamentul poate determina creșterea expunerii la tamsulosin (vezi pct. 4.4 și 4.5). Înainte de excreția pe cale renală, metaboliții clorhidratului de tamsulosin sunt supuși unui proces extensiv de conjugare la glucuronocojugat sau sulfat.

### **Eliminare**

#### Dutasteridă

Eliminarea dutasteridei este dependentă de doză și procesul pare să se realizeze prin două căi de eliminare paralele, una care este saturabilă la concentrații semnificative clinic și alta care este nesaturabilă.

La concentrații plasmatice mici (mai puțin de 3 ng/ml), dutasterida este eliminată rapid, atât pe calea de eliminare dependentă de concentrație, cât și pe calea de eliminare independentă de concentrație. Administrarea de doze unice de 5 mg dutasteridă sau mai mici a evidențiat un clearance rapid și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare scurt, de 3 până la 9 zile.

La concentrații terapeutice, după administrarea repetată a unei doze de 0,5 mg dutasteridă pe zi, calea de eliminare mai lentă, liniară este dominantă, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3-5 săptămâni.

#### Tamsulosin

Tamsulosinul și metaboliții săi sunt excretați în principal în urină, 9% din doză fiind eliminată sub formă nemodificată.

După administrarea intravenoasă sau orală a formei farmaceutice cu eliberare imediată, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a tamsulosinului variază de la 5 la 7 ore. Ca urmare a vitezei de absorbție controlate farmacocinetic a capsulelor cu eliberare modificată care conțin tamsulosin, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare al tamsulosin, administrat după masă, este de aproximativ 10 ore, iar la pacienți aflați în starea de echilibru este de aproximativ 13 ore.

### **Vârstnici**

#### Dutasteridă

După administrarea unei doze unice de 5 mg dutasteridă, farmacocinetica dutasteridei a fost evaluată la 36 voluntari sănătoși cu vârste cuprinse între 24 și 87 ani. Nu a existat o influență semnificativă a vârstei asupra expunerii la dutasteridă, dar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost mai scurt la pacienții cu vârsta mai mică de 50 ani. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu a fost diferit într-un mod semnificativ statistic la grupul cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 ani, comparativ cu cel cu vârsta mai mare de 70 ani.

#### Tamsulosin

Comparația între studii a expunerii globale la clorhidratul de tamsulosin (ASC) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare arată că disponibilitatea farmacocinetică a clorhidratului de tamsulosin poate fi ușor prelungită la bărbații vârstnici comparativ cu voluntarii tineri, sănătoși.



Clearance-ul intrinsec este independent de legarea clorhidratului de tamsulosin de AAG, dar scade cu vârsta, determinând o expunere globală cu 40% mai mare (ASC) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 55 și 75 ani, comparativ cu pacienții cu vârsta cuprinsă între 20 și 32 ani.

### **Insuficiență renală**

#### Dutasteridă

Efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii dutasteridei nu a fost studiat. Cu toate acestea, în urină, la om, se regăsește mai puțin de 0,1% din doza de 0,5 mg dutasteridă la starea de echilibru, astfel încât nu se anticipează o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale dutasteridei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

#### Tamsulosin

Farmacocinetica clorhidratului de tamsulosin a fost comparată la 6 pacienți cu insuficiență renală ușoară-moderată ( $30 \leq \text{Clcr} < 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sau moderată-severă ( $10 \leq \text{Clcr} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) și la 6 pacienți cu funcție renală normală ( $\text{Clcr} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Cu toate că a fost observată o modificare a concentrației plasmatice totale a clorhidratului de tamsulosin, ca rezultat al modificării legării de AAG, concentrația clorhidratului de tamsulosin liber (activ), cât și clearance-ul intrinsec, au rămas relativ constante. Drept urmare, la pacienții cu insuficiență renală nu este necesară o ajustare a dozelor de clorhidrat de tamsulosin. Cu toate acestea, la pacienții cu boală renală în stadiu terminal ( $\text{Clcr} < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nu au fost efectuate studii.

### **Insuficiență hepatică**

#### Dutasteridă

La pacienții cu insuficiență hepatică, efectul asupra farmacocineticii dutasteridei nu a fost studiat (vezi pct. 4.3). La acești pacienți, este de așteptat să fie crescute concentrațiile plasmatice ale dutasteridei, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare să fie prelungit, deoarece dutasterida este eliminată în principal prin metabolizare (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

#### Tamsulosin

Farmacocinetica clorhidratului de tamsulosin a fost comparată la 8 pacienți cu disfuncție hepatică moderată (clasificarea Child-Pugh: Gradele A și B) și 8 pacienți cu funcție hepatică normală. Cu toate că a fost observată o modificare a concentrației plasmatice totale a clorhidratului de tamsulosin ca rezultat al modificării legării de AAG, concentrația clorhidratului de tamsulosin liber (activ) nu se modifică semnificativ, având doar o modificare redusă (32%) a clearance-ului intrinsec al clorhidratului de tamsulosin liber. Drept urmare, la pacienții cu disfuncție hepatică moderată nu este necesară o ajustarea a dozelor de clorhidrat de tamsulosin. Nu s-au efectuat studii cu clorhidrat de tamsulosin la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii preclinice cu dutasteridă-tamsulosin. Dutasterida și clorhidratul de tamsulosin administrate separat au fost evaluate extensiv în teste de toxicitate la animale, iar rezultatele au fost concordante cu acțiunile farmacologice cunoscute ale inhibitorilor 5-alfa reductazei și antagoniștilor alfa1-adrenergici. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile cu privire la fiecare componentă în parte.

#### Dutasteridă

La om, studiile actuale privind toxicitatea generală, genotoxicitatea și carcinogenitatea nu au evidențiat niciun risc special.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolanii masculi au demonstrat scăderea greutatei prostatei și veziculelor seminale, diminuarea secreției glandelor genitale accesorii și reducerea indicelui de fertilitate (determinate de efectele farmacologice ale dutasteridei). Semnificația clinică a acestor modificări nu este cunoscută.

În cazul administrării dutasteridei în timpul sarcinii, similar altor inhibitori ai 5-alfa reductazei, a fost observată feminizarea fetoșilor de sex masculin de șobolan și iepure. La șobolanii femelă, după

împerecherea cu șobolani masculi la care s-a administrat dutasteridă, dutasterida a fost regăsită în sânge. În cazul administrării dutasteridei în timpul gestației la primate, nu a fost observată feminizarea fetoșilor de sex masculin, după expunerea la concentrații plasmatice suficient de mari, comparativ cu cele care apar în spermă la om. Este puțin probabil ca fetoșii de sex masculin să fie afectați negativ în urma distribuției dutasteridei din plasmă în spermă.

### Tamsulosin

La om, studiile privind toxicitatea generală și genotoxicitatea nu au evidențiat niciun risc special, în afara celor determinate de proprietățile farmacologice ale acestuia.

În studiile de carcinogenitate efectuate la șobolani și șoareci, clorhidratul de tamsulosin a determinat o incidență crescută a modificărilor proliferative la nivelul glandelor mamare la femele. Aceste rezultate, care sunt probabil mediate de hiperprolactinemie și care apar numai la doze mari, sunt considerate a fi fără relevanță clinică.

Dozele mari de clorhidrat de tamsulosin au determinat o reducere reversibilă a fertilității la masculii de șobolan, considerată ca fiind cel mai probabil determinată de modificările conținutului spermei sau afectării ejaculării. Efectele tamsulosinului asupra numărului de spermatozoizi sau asupra funcțiilor acestora nu a fost evaluat.

Administrarea clorhidratului de tamsulosin la femelele gestante de șobolan și iepure, în doze mai mari decât cele terapeutice, nu a determinat afectarea fetoșilor.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### **Capsula gelatinoasă cu dutasteridă**

##### **Conținutul capsulei gelatinoase cu dutasteridă**

Monocaprilat de propilenglicol tip II

Butilhidroxitoluen (E 321)

##### **Învelișul capsulei gelatinoase**

Gelatină

Glicerol

Dioxid de titan (E 171)

Trigliceride (lanț mediu)\*

Lecitină de soia (poate conține ulei de soia)\*

\*posibile urme din procesul de producție

#### **Pelete cu eliberare modificată de tamsulosin**

Celuloză microcristalină

Copolimer acid metacrilic – acrilat de etil (1:1) în dispersie 30% (conține de asemenea laurilsulfat de sodiu și polisorbato 80)

Sebacat de dibutil

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Polisorbato 80

Stearat de calciu

#### **Capsula de gelatină tare**

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid negru de fer (E 172)

#### **Cerneală neagră**

Propilenglicol (E 1520)

Hidroxid de potasiu  
Soluție concentrată de amoniac  
Oxid negru de fer (E 172)  
Shellac

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

A se utiliza în decurs de 90 de zile de la prima deschidere a flaconului.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din PEÎD prevăzut cu capac alb din PP cu inel de siguranță și capsulă cu desicant de silicagel în capac, conținând 7, 30, 90 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sa fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Dutasterida se absoarbe cutanat, prin urmare trebuie evitat contactul cu capsulele care prezintă scurgeri. Dacă se realizează un contact cu capsulele care prezintă scurgeri, zona de contact trebuie spălată imediat cu apă și săpun (vezi pct. 4.4).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ZENTIVA, k.s.  
U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10  
Republica Cehă

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15525/2024/01-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare - Septembrie 2019  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2024

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2024