

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXIFINE 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 lecitină din soia și propilenglicol.

Acest medicament conține propilenglicol 299,46 mg în fiecare capsulă care este echivalentul a 4,27 mg/kg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

EXIFINE sunt capsule gelatinoase tari, oblongi, numărul "0EL" de aproximativ 24,2 mm x 7,7 mm, cu corp de culoare maro și capac de culoare bej, inscripționate pe capac cu "C001" cu cerneală neagră.

Fiecare capsulă conține tamsulosin sub formă de pelete cu eliberare prelungită și dutasteridă într-o capsulă gelatinoasă moale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomelor moderate până la severe ale hiperplaziei benigne de prostată (HBP).

Reducerea riscului de retenție urinară acută (RUA) 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 EXIFINE este o capsulă (0,5 mg/0,4 mg) în doză unică zilnică.

Acolo unde este indicat, EXIFINE poate fi utilizat pentru a înlocui administrarea asociată de dutasteridă și clorhidrat de tamsulosin din cadrul schemei de terapie duală actuale.

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 EXIFINE.

Insuficiența renală

Nu a fost studiat efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii combinației 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 dutasteridă– tamsulosin, de aceea 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 EXIFINE este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Combinația dutasteridă/tamsulosin este contraindicată la copii și adolescenți (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

EXIFINE este contraindicat la:

- femei, copii și adolescenți (vezi pct. 4.6)
- pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active, alți inhibitori ai 5-alfa reductazei, soia, arahide sau la oricare dintre excipienții 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 durată 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 neoplasmele de prostată cu scor Gleason 8-10. Prin urmare, bărbații la care se administrează EXIFINE trebuie să fie 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. EXIFINE determină scăderea concentrației plasmatică medii a PSA cu aproximativ 50% după 6 luni de tratament.

La pacienții cărora li se administrează EXIFINE trebuie stabilită o nouă valoare inițială a PSA după 6 luni de tratament cu EXIFINE. Ulterior, se recomandă monitorizarea regulată a valorilor PSA. În timpul tratamentului cu EXIFINE, orice creștere confirmată de la cea mai scăzută concentrație plasmatică a PSA poate semnala prezența neoplasmului de prostată sau lipsa complianței la tratamentul cu EXIFINE 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 EXIFINE, trebuie monitorizate și valorile anterioare ale PSA, pentru a fi comparate.

Tratamentul cu EXIFINE 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 EXIFINE. La bărbații la care se administrează EXIFINE, 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 EXIFINE și periodic după aceea.

Evenimente adverse cardiovasculare

În două studii clinice cu durata de 4 ani, incidența insuficienței cardiace (un termen compozit 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 punctul 5.1). Medicii trebuie să instruiască pacienții să raporteze imediat orice modificări la nivelul țesutului mamar, cum este turgescența sânilor sau scurgeri la nivel mamelonar.

Insuficiență renală

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

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 EXIFINE 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 stabilizați hemodinamic pentru a scădea riscul de apariție a hipotensiunii arteriale ortostatice.

Simpomatic: Se recomandă precauție atunci când se administrează alfa-blocante adrenergice incluzând tamsulosin, împreună cu inhibitori ai 5-PDE (de exemplu 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 EXIFINE 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 EXIFINE, 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.

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.

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 EXIFINE la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2, pct. 4.3 și pct. 5.2).

Sodiu

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

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.

Asocierea pe termen lung a dutasteridei cu inhibitori potenți 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 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 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 metabolizantii 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 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 administrarea EXIFINE 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 EXIFINE.

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 Avodart 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 EXIFINE 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 administrarea terapiei asociate 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.

Frecvențe $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare $< 1/10000$. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității în interiorul fiecărei grupări pe Aparat, Sisteme, Organe.

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Dutasteridă ⁺ tamsulosin ^a	Dutasteridă	Tamsulosin ^c
Tulburări ale sistemului nervos	Sincopă	-	-	Rare
	Amețeli	Frecvente	-	Frecvente
	Cefalee	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Insuficiență cardiacă (criteriu compozit ¹)	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente ^d	-
	Palpitații	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială ortostatică	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări	Rinită	-	-	Mai puțin frecvente

respiratorii, toracice și mediastinale				
Tulburări gastrointestinale	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
	Eritem	-	-	Mai puțin frecvente
	Prurit	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparaturii genitale și sânilor	Priapism	-	-	Foarte rare
	Impotență ³	Frecvente	Frecvente ^b	-
	Modificarea (scăderea) libidoului ³	Frecvente	Frecvente ^b	-
	Tulburări de ejaculare ³	Frecvente	Frecvente ^b	Frecvente
	Tulburări la nivelul sânilor ²	Frecvente	Frecvente ^b	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	-	-	Mai puțin frecvente

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

b. Dutasteridă: din studiile clinice monoterapie pentru HBP.

c. Tamsulosin: din Profilul de Siguranță UE al tamsulosin.

d. Studiul REDUCE: (vezi pct. 5.1).

1. Criteriul compozit 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.

2. Include sensibilitate la nivelul sânilor și mărire a sânilor (ginecomastie).

3. 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.

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

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: Reacții alergice, incluzând erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, edem localizat și angioedem.

Tulburări psihice

Cu frecvență necunoscută: Depresie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Alopecie (în principal căderea părului de pe suprafața corpului), hipertricoză.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

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 polimorf, 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@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 mmHg), 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 plasmatiche.

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: antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici, codul ATC: G04CA52.

Dutasteridă-tamsulosin este o combinație între două medicamente: dutasteridă, un inhibitor al ambelor izoenzime ale 5-alfa reductazei (5 ARI) și clorhidrat de tamsulosin, un antagonist al receptorilor adrenergici α_1a și α_1d . Aceste medicamente au mecanisme de acțiune complementare, care ameliorează rapid simptomele, debitul urinar, reduc riscul retenției urinare acute (RUA) 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 α_1a și α_1d de la nivelul mușchiului neted al stromei prostatice și colului vezicii urinare. Aproximativ 75% din receptorii α_1 de la nivel prostatic sunt de subtip α_1a .

Administrarea concomitentă a dutasteridei 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 11 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 ≥ 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 alfa1- adrenergici. Criteriul principal final 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 asupra calității vieții. Criteriul secundar final de eficacitate la 2 ani a 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.

Combinăția dutasteridă cu 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 totală a volumului 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 principal final de eficacitate la 4 ani de tratament a fost intervalul de timp până la primul eveniment de RUA sau până la necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP. După 4 ani de tratament, terapia cu administrare concomitentă a redus semnificativ statistic riscul de RUA sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP (reducerea riscului cu 65,8% $p < 0,001$ [II 95%: 54,7% până la 74,1%]) în comparație cu tamsulosin în monoterapie. Incidența RUA 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 RUA sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP cu 19,6% ($p = 0,18$ [II 95%: 10,9% până la 41,7%]). Incidența RUA sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP până în Anul 4 a fost de 5,2% pentru dutasteridă.

Criteriul secundar final de eficacitate după 4 ani de tratament a inclus timpul până la evoluția clinică (definită ca o combinație a: deteriorare IPSS cu ≥ 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
RUA sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP (%)	Incidența la Luna 48	4,2	5,2	11,9a
Evoluția clinică* (%)	Luna 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (unități)	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (ml/sec)	[Valoarea inițială] Luna 48	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a

	(Modificare față de valoarea inițială)			
Volumul prostatei (ml)	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare procentuală față de valoarea inițială)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volumul zonei de tranziție a prostatei (ml)#	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare procentuală față de valoarea inițială)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Indexul HPB (BHP Impact Index-BII) (unități)	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
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] -1,3b	[3,6] -1,1a

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 ≥ 4 puncte, evenimente de RUA corelate cu HBP, incontinență, ITU și insuficiență renală.

Măsurat în situații selecționate (13% din pacienții randomizați)

a. Semnificație determinată de asociere ($p < 0,001$) vs. tamsulosin în luna 48

b. Semnificație determinată de asociere ($p < 0,001$) vs. dutasteridă în luna 48

Dutasteridă

Administrarea dutasteridei 0,5 mg/zi sau placebo a fost evaluată în cadrul a trei studii de eficacitate primară, de tip dublu orb, placebo controlat, multinational, multicentric cu durata de 2 ani, la 4325 subiecți de sex masculin cu simptome de PHB de tip moderat până la sever care au avut prostata ≥ 30 ml și valoarea PSA cuprinsă 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 RUA 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. Totuși, 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.

Doă 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 pacienți 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 ≥ 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 pe termen lung 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 monitorizare 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 monitorizare 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 compozit 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 compozit 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 compozit 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 (0,5%) (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 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 în cadrul unui studiu de tip dublu- orb, placebo controlat la pacienții de sex masculin cu BPH (n=243 dutasteridă/tamsulosin, n=246 placebo). A fost observată o reducere semnificativă statistic (p<0,0001) (agravantă) în cadrul chestionarului MSHQ (chestionarul sănătății sexuale a bărbaților) la 12 luni, în cadrul grupului care a utilizat tratamentul asociat. Reducerea a fost determinat în special de agravarea ejaculării și de satisfacția generală mai mult decât de erecție. Aceste efecte nu au afectat percepția participanților la studiul cu dutasteridă–tamsulosin care a fost evaluat mai satisfăcător decât placebo la 12 luni (p<0,05). În cadrul acestui studiu evenimentele sexuale adverse au apărut pe parcursul a 12 luni de tratament și aproximativ jumătate s-au remis la 6 luni de tratament.

Asocierea dintre dutasteridă–tamsulosin și tratamentul în monoterapie cu dutasteridă pot determina reacții adverse ale funcției sexuale (vezi pct.4.8).

Așa cum s-a observat și în alte studii clinic, incluzând CombAT și REDUCE, incidența reacțiilor adverse legate de funcția sexuală s-au redus pe parcursul tratamentului.

Tamsulosin

Tamsulosinul crește rata debitului urinar maxim. Tamsulosinul 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 farmacinetice

Bioechivalența a fost demonstrată între administrarea combinației 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 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 EXIFINE 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 a cincea zi de administrări repetate, C_{max} medie la starea de echilibru este cu aproximativ două treimi mai mare decât cea atinsă în cazul administrării unei doze unice. Deși acest lucru a fost observat în cazul vârstnicilor, este de așteptat ca aceeași constatare să fie valabilă și în cazul pacienților mai tineri.

Distribuție

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 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 glucuronocjugat 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 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 a fost mai scurt la pacienții cu vârsta mai mică de 50 ani. Timpul de înjumătățire plasmatică 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 arată că disponerea farmacocinetică a clorhidratului de tamsulosin poate fi ușor prelungită la bărbații vârstnici comparativ cu subiecții 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

Dutasterida

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 ($30 \leq \text{Clcr} < 70$ ml/min/1,73 m²) sau moderată-severă ($10 \leq \text{Clcr} < 30$ ml/minut/1,73 m²) și la 6 pacienți cu funcție renală normală ($\text{Clcr} > 90$ ml/minut/1,73 m²). Deși 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 ($\text{Clcr} < 10$ ml/minut/1,73 m²) 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 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: Gradul A și B) și 8 pacienți cu funcție hepatică normală. Deși 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 șobolani 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 șobolan și șoarece, 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

Învelișul capsulei tari:

Oxid negru de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Gelatină

Conținutul din capsulele moi de dutasteridă:

Monocaprilat de propilenglicol (tip II)

Butilhidroxitoluen (E321)

Învelișul capsulei moi:

Gelatină

Glicerol

Dioxid de titan (E171)

Trigliceride (lanț mediu)

Lecitină (poate conține ulei de soia)

Peletele de tamsulosin

Copolimer acid metacrilic- acrilat de etil (1:1) dispersie 30% (conține, de asemenea, laurilsulfat de sodiu și polisorbat 80)
Celuloză microcristalină
Sebacat de dibutil
Polisorbat 80
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Stearat de calciu

Cerneală neagră

Shellac (E904)
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol (E1520)
Soluție concentrată de amoniac (E527)
Hidroxid de potasiu (E525)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzute cu capace din polipropilenă.

7 capsule în flacon cu volum de 35 ml

30 capsule în flacon cu volum de 100 ml

90 capsule în flacon cu volum de 250 ml

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Dr. Reddy's Laboratories România SRL
Str. Nicolae Caramfil, Nr. 71-73, Etaj 5, Spațiul 10
Sector 1, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12598/2019/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2021