

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rimril 0,5 mg/0,4 mg capsule

### 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

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

#### Excipienţi cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conţine:

- propilen glicol (E 1520) 112 mg
- urme de lecitină (poate conţine ulei de soia)

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Rimril se prezintă sub formă de capsule oblongi, numărul „0”, de aproximativ 21.4 mm x 7.4 mm , cu corp de culoare maro şi capac de culoare portocalie, inscripţionate pe capac cu „C001” cu cerneală neagră.

Fiecare capsulă conţine o capsulă gelatinoasă moale, oblongă, de dutasteridă, cu dimensiuni de aproximativ 16,5 x 6,5 mm, de culoare galben deschis, umplută cu lichid transparent şi 183,8 mg pelete cu eliberare prelungită de tamsulosin, de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul este indicat la pacienţii deja controlaţi cu tamsulosin şi dutasteridă, administrate concomitent , pentru a controla adecvat simptomele moderate până la severe ale hiperplaziei benigne de prostată (HBP).

Reducerea riscului de retenţie acută de urină (RUA) şi a necesităţii intervenţiilor chirurgicale la pacienţii cu simptome moderate până la severe de HBP.

Pentru informaţii privind efectele tratamentului şi la grupele de pacienţi incluse în studiile clinice, vezi pct. 5.1.

#### 4.2 Doze şi mod de administrare

##### Doze

#### *Adulți (incluzând vârstnici)*

Doza recomandată de Rimril este o capsulă (0,5 mg/0,4 mg) zilnic.

Acolo unde este indicat, pentru a simplifica schema terapeutică, Rimril poate fi utilizat pentru a înlocui administrarea asociată (dutasteridă și clorhidrat de tamsulosin).

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 Rimril.

#### *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 pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică severă, utilizarea Rimril este contraindicată (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. Medicamentul nu trebuie administrat cu alcool (vezi pct. 4.5).

### **4.3 Contraindicații**

Rimril 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 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.

#### Insuficiență cardiacă

În două studii clinice cu durată de 4 ani, incidența insuficienței cardiace (un termen compozit al evenimentelor raportate, în primul rând insuficiență cardiacă și insuficiență cardiacă congestivă) a fost mai mare în cazul pacienților cărora li s-a administrat dutasteridă în asociere cu un alfa blocant, în principal tamsulosin, comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat această asociere. Incidența insuficienței cardiace în cadrul acestor două studii a fost scăzută ( $\leq 1\%$ ) și variabilă între studii (vezi pct. 5.1).

#### Efecte asupra antigenului prostatic specific (PSA) și depistarea neoplasmului de prostată

Înainte de începerea tratamentului cu Rimril, pacienții trebuie examinați pentru a exclude prezența

altor afecțiuni care pot determina aceleași simptome cu hiperplazia benignă de prostată.

Tușeul rectal și dacă este necesar, determinarea antigenului prostatic specific (PSA) trebuie efectuate pacienților înaintea tratamentului și periodic după aceea.

Concentrația plasmatică a antigenului prostatic specific (PSA) reprezintă o componentă importantă în cadrul screening-ului pentru depistarea neoplasmului de prostată. Rimril determină scăderea concentrației plasmatică medii a PSA cu aproximativ 50% după 6 luni de tratament.

La pacienții cărora li se administrează Rimril trebuie stabilită o nouă valoare inițială a PSA după 6 luni de tratament cu Rimril. Ulterior, se recomandă monitorizarea periodică a valorilor PSA. În timpul tratamentului cu Rimril, orice creștere confirmată de la cea mai scăzută concentrație plasmatică a PSA poate semnala prezența neoplasmului de prostată (în special neoplasm cu grad înalt) sau lipsa complianței la tratamentul cu Rimril și trebuie evaluată cu atenție, chiar dacă acele valori se regăsesc în intervalul de valori normale 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 Rimril nu interferează cu utilizarea PSA ca instrument ajutător în diagnosticarea neoplasmului de prostată după ce a fost stabilită o nouă valoare inițială (vezi pct. 5.1).

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 Rimril. La bărbații la care se administrează Rimril, dacă medicii aleg evaluarea fracției libere a PSA în cadrul screening-ului de depistare a neoplasmului de prostată, nu pare să fie necesară ajustarea valorilor acestuia.

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

Rezultatele unui studiu clinic (Studiul REDUCE), la pacienți cu risc crescut de neoplasm de prostată au relevat o incidență mai mare a neoplasmelor de prostată cu scor Gleason 8-10 la bărbații tratați cu dutasteridă comparativ cu placebo. Nu este clară legătura dintre administrarea de dutasteridă și neoplasmul de prostată. Bărbații la care se administrează Rimril trebuie evaluați în mod periodic pentru riscul de apariție a neoplasmului de prostată, inclusiv testarea PSA (vezi pct. 5.1).

#### 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

Similar altor antagoniști alfa<sub>1</sub>-adrenergici, poate apărea o scădere a tensiunii arteriale pe parcursul tratamentului cu tamsulosin, care rar poate să ducă la apariția sincopei. Pacienții trebuie sfătuiți să se așeze sau să se întindă la primele semne ale hipotensiunii arteriale ortostatice (amețeli, slăbiciune), până când simptomele se remit.

Se recomandă precauție atunci când se administrează alfa-blocante adrenergice cum sunt tamsulosin, în asociere cu inhibitori ai fosfodiesterazei 5 (inhibitori 5-PDE ca de ex. sildenafil) pentru că 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 micșorarea 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 Rimril 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 Rimril, 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, de aceea 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 CYP3A4 și CYP2D6 poate crește expunerea la tamsulosin (vezi pct. 4.5).

#### Insuficiență hepatică

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

#### Neoplasm de sân

Neoplasmul de sân a fost raportat la pacienții de sex masculin la care s-a administrat dutasteridă în timpul studiilor clinice (vezi pct. 5.1) și în perioada după punerea pe piață. Medicii trebuie să instruiască pacienții să raporteze imediat orice modificări la nivelul țesutului mamar, cum este turgescența sânilor sau scurgeri ale mameloanelor. Cu toate acestea nu este clar dacă există o relație cauzală între apariția neoplasmului de sân la pacienții de sex masculin și utilizarea pe termen lung a dutasteridei.

#### Excipienți

Acest medicament conține propilen glicol (E 1520) 112 mg pe fiecare capsulă, care este echivalent

cu 1,6 mg/kg și zi.

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

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

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente pentru Rimril. 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 cancerului de prostată, vezi pct. 4.4.

### *Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii dutasteridei*

Utilizarea împreună cu inhibitori ai CYP3A4 și/sau inhibitori ai glicoproteinei P:

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 potențiali ai 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 CYP3A4 și inhibitori ai glicoproteinei P) decât la alți pacienți.

Asocierea pe termen lung a dutasteridei cu medicamente care sunt 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 enzimaticе, 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

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de tamsulosin cu medicamente care pot reduce tensiunea arterială (de exemplu anestezice, inhibitori ai 5-PDE și alți antagoniști alfa1-adrenergici. Combinația dutasteridă-tamsulosin nu trebuie utilizată în asociere cu alți antagoniști alfa1-adrenergici.

Administrarea concomitentă a clorhidratului de tamsulosin cu inhibitori puternici ai CYP3A4 a determinat o creștere a expunerii la clorhidratul de tamsulosin. Administrarea concomitentă de ketoconazol (cunoscut ca un inhibitor puternic al CYP3A4) a determinat o creștere a C<sub>max</sub> și a ASC pentru clorhidratul de tamsulosin cu un factor de 2,2 și, respectiv 2,8.

Clorhidratul de Tamsulosin nu trebuie administrat în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 la pacienții cu fenotip metabolizat scăzut CYP2D6.

Clorhidratul de tamsulosin trebuie utilizat cu precauție în asociere cu inhibitori puternici și moderați ai CYP3A4. Administrarea concomitentă de clorhidrat de tamsulosin cu paroxetină, un puternic

inhibitor al CYP2D6, a determinat o creștere a Cmax și a ASC pentru clorhidratul de tamsulosin cu un factor de 1,3 și, respectiv 1,6, dar aceste creșteri nu sunt considerate relevante clinic. Etanolul poate crește cantitatea de tamsulosin disponibilă în organism și probabilitatea apariției reacțiilor adverse. De aceea, se recomandă să nu administrați acest medicament cu alcool.

Nu au fost observate interacțiuni atunci când clorhidratul de tamsulosin a fost administrat concomitent fie cu atenolol, enalapril sau teofilină. Administrarea concomitentă de cimetidină determină o creștere a nivelului plasmatic al tamsulosinului, în timp ce furosemidul determină scăderea acestuia, dar deoarece nivelurile rămân în intervalul normal, nu este necesară ajustarea dozei.

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

Cu toate acestea, diclofenacul și warfarina pot crește viteza de eliminare a tamsulosinului.

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

Este contraindicată administrarea Rimril la femei. Nu există studii pentru determinarea efectului Rimril 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 partenerei 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 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**

#### Dutasteridă:

Pe baza proprietăților farmacodinamice, nu este de așteptat ca tratamentul cu dutasteridă să interfereze cu capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### Tamsulosin:

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați despre posibilitatea de apariție a amețelilor.

### 4.8 Reacții adverse

#### Dutasterida în combinație cu alfa blocantul tamsulosin

Datele din studiul CombAT cu durata de 4 ani, o comparație între administrarea unei doze de dutasteridă 0,5 mg (n=1623) cu o doză de tamsulosin 0,4 mg (n=1611) o dată pe zi, în monoterapie sau în combinație (n=1610), 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 ; incidența acestor evenimente adverse în timpul celor 4 ani de tratament este prezentată în tabelul de mai jos.

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Incidența în timpul perioadei de tratament			
		An 1	An 2	An 3	An 4 (n=1200) (n=1200) (n=1112)
Tulburări ale sistemului nervos	Combi-nație <sup>a</sup> (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	
	Dutasteridă	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	
	Tamsulosin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli				
	Combi-nație <sup>a</sup>	1.4%	0.1%	<0.1%	0.20%
	Dutasteridă	0.7%	0.1%	<0.1%	<0.1%
Tulburări cardiace	Tamsulosin	1.3%	0.4%	<0.1%	0%
	Insuficiență cardiacă (criteriu compozit <sup>b</sup> )				
	Combi-nație <sup>a</sup>	0.2%	0.4%	0.2%	0.2%
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Dutasteridă	<0.1%	0.1%	<0.1%	0%
	Tamsulosin	0.1%	<0.1%	0.4%	0.2%
	Impotență <sup>c</sup>				
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Combi-nație <sup>a</sup>	6.3%	1.8%	0.9%	0.4%
	Dutasteridă	5.1%	1.6%	0.6%	0.3%
	Tamsulosin	3.3%	1.0%	0.6%	1.1%

	Modificarea(scaderea) libidoului <sup>c</sup>				
	Combi-nație <sup>a</sup>	5.3%	0.8%	0.2%	0%
	Dutasteridă	3.8%	1.0%	0.2%	0%
	Tamsulosin	2.5%	0.7%	0.2%	<0.1%
	Tulburări de ejaculare <sup>c</sup>				
	Combi-nație <sup>a</sup>	9.0%	1.0%	0.5%	<0.1%
	Dutasteridă	1.5%	0.5%	0.2%	0.3%
	Tamsulosin	2.7%	0.5%	0.2%	0.3%
	Tulburări la nivelul sânilor <sup>d</sup>				
Combi-nație <sup>a</sup>	2.1%	0.8%	0.9%	0.6%	
Dutasteridă	1.7%	1.2%	0.5%	0.7%	
Tamsulosin	0.8%	0.4%	0.2%	0%	

<sup>a</sup> Asociere = dutasteridă 0.5 mg o data pe zi plus tamsulosin 0.4 mg o data pe zi.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</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>d</sup> Include sensibilitatea sânilor și mărirea sânilor. În plus, efectele nedorite ale componentei individuale se bazează pe informațiile disponibile public. Frecvența evenimentelor adverse poate crește atunci când se utilizează terapia combinată.

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  $< 1/10000$ . Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității în interiorul fiecărei grupări pe Aparate, Sisteme, Organe.

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Dutasteridă <sup>a</sup>	Tamsulosin <sup>b</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Sincopă	-	Rare
	Amețeli	-	Frecvente
	Cefalee		Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Insuficiență cardiacă (criteriu compozit <sup>1</sup> )	Mai puțin frecvente <sup>c</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
	Eritem		Mai puțin frecvente
	Prurit		Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Priapism		Foarte rare
	Impotență <sup>3</sup>	Frecvente	-
	Modificarea (scăderea) libidoului <sup>3</sup>	Frecvente	-
	Tulburări de ejaculare <sup>3</sup>	Frecvente	Frecvente
	Tulburări la nivelul sânilor <sup>2</sup>	Frecvente	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie		Mai puțin frecvente

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

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

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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Include sensibilitatea sânilor și mărirea sânilor.

<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.

#### 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 sânelui*

Cu frecvență necunoscută: Durere și edem la nivelul testiculelor.

#### Tamsulosin:

Experiența după punerea pe piață: În plus față de efectele adverse menționate mai sus, în asociere cu administrarea tamsulosinului au fost raportate fibrilație atrială, aritmie, tahicardie și dispnee.

Deoarece acestea sunt raportări spontane rezultate din experiența la nivel mondial de după punerea pe piață, frecvența și rolul tamsulosinului în apariția acestor evenimente adverse nu au putut fi determinate.

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 utilizarea tamsulosin (vezi pct. 4.4).

#### 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 Agenției Naționale 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](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile date cu privire la supradozajul cu Rimril. 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 susținerea funcțiilor vitale.

#### Tamsulosin

##### *Simptome*

Supradozajul cu clorhidrat de tamsulosin poate duce la efecte hipotensive severe. Efecte hipotensive severe au fost observate la diferite niveluri de supradozaj.

##### *Tratament*

În cazul hipotensiunii arteriale acute apărute după supradozaj, trebuie luate măsuri de susținerea 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: urologice, medicamente utilizate în hipertrofia benignă de prostată, tamsulosin și dutasteridă, codul ATC: G04CA52

Dutasteridă–tamsulosin este o combinație între două medicamente: dutasteridă, un inhibitor al ambelor izoenzime ale 5-alfareductazei (5 ARI) și clorhidrat de tamsulosin, un antagonist al receptorilor adrenergici  $\alpha 1$  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 reduce nivelurile circulante ale dihidrotestosteronului (DHT) prin inhibarea atât a izoenzimelor de tip 1 cât și de tip 2, 5 $\alpha$ -reductază care sunt responsabile pentru conversia testosteronului în DHT.

Tamsulosina se leagă selectiv și în mod competitiv de adrenoceptorii  $\alpha 1$  postinaptici, în special de subtipurile  $\alpha 1A$  și  $\alpha 1D$ . Aceasta provoacă relaxarea mușchiului neted prostatic și uretral.

#### Dutasterida în combinație cu tamsulosin

Nu au fost efectuate studii non-clinice și clinice la pacienți tratați cu Rimril.

Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile privind administrarea concomitentă a dutasteridei cu tamsulosin.

Studiile clinice care au examinat terapia combinată cu inhibitorul 5  $\alpha$  -reductazei dutasteridă și tamsulosina antagonistă  $\alpha 1$ -adrenergică au arătat îmbunătățiri semnificative de la nivelul inițial comparativ cu medicamentul singur.

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 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 (Qmax) 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 Qmax administrarea concomitentă a atins semnificație statistică începând cu Luna 6 în comparație cu dutasterida și cu tamsulosinul.

Criteriul 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%  $p < 0,001$  [Î95%: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.

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  $\geq 4$  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 (Qmax) 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	Combinația	Dutasteridă	Tamsulosin
RAU 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
Qmax (mL/sec)	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[10.9] 2.4	[10.6] 2.0	[10.7] 0.7a
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)	[Valoarea inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[3.6] -1.5	[3.6] -1.3b	[3.6] -1.1a

la HBP) (unități)				
-------------------	--	--	--	--

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)

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

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

#### Eficacitatea clinică și siguranța dutasteridei

În trei studii de eficacitate primară, dublu-orb, controlate cu placebo, multinaționale, multicentrice, cu durata de 2 ani, a fost evaluată administrarea de dutasteridă 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 Avodart 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 Avodart 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 Avodart (reducerea 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 Avodart (reducerea 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. 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 (0,5mg 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.

### *Insuficiența cardiacă:*

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 alfa blocant (12/1152, 1,0%) comparativ cu subiecții tratați doar cu dutasteridă, fără administrare de alfa blocant (18/2953, 0,6%) sau față de cei tratați cu placebo și un alfa blocant (1/1399, <0,1%) sau cu placebo, fără administrare de alfa blocant (15/2727, 0,6%).

#### *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 prostate 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 nicio diferență în ceea ce privește incidența neoplasmelor cu scor Gleason 7-10 (p=0,81).

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.

Nu este clară legătura dintre administrarea de dutasteridă și neoplasmul de prostată cu grad înalt.

#### Eficacitatea clinică și siguranța tamsulosinului

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 farmacocinetice

Biodisponibilitatea comparativă între Rimril și administrarea concomitentă a capsulelor individuale care conțin dutasteridă respectiv tamsulosin, a fost demonstrată prin trei studii diferite efectuate la voluntari sănătoși.

Studiul de bioechivalență cu doză unică a fost efectuat atât pentru administrarea înainte de masă, cât și după masă. A fost observată o reducere <50% a C<sub>max</sub> pentru componenta tamsulosin a combinației dutasteridă–tamsulosin în cazul administrării după masă, comparativ cu administrarea înainte de masă. Alimentele au avut un efect minor (<10%) asupra ASC pentru tamsulosin.

Studiul de biodisponibilitate comparativă cu doze multiple a demonstrat că Rimril a prezentat o rată echivalentă și o măsură de absorbție a produselor de referință la subiecți sănătoși în stare de echilibru, în condiții de alimentare.

### Absorbție

#### *Dutasteridă*

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 0,5 mg dutasteridă, timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatiche 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 Rimril 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 plasmatiche 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<sub>max</sub> 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, 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 plasmatiche (>99,5%). Ca urmare a administrării zilnice, concentrațiile plasmatiche ale dutasteridei ating 65% din concentrația la starea de echilibru după o lună și aproximativ 90% după 3 luni.

Concentrațiile plasmatiche 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 plasmatiche. 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*

Tamsulosin are un efect de trecere primară scăzut, fiind metabolizat lent. Tamsulosin este prezent majoritar în plasmă sub formă de substanță activă nemodificată. Este metabolizat în ficat. La șobolani, aproape că nu s-a observat nicio inducere a enzimelor hepatice microzomale cauzate de tamsulosin. Rezultatele *in vitro* indică faptul că CYP3A4 și CYP2D6 sunt implicate în metabolizarea tamsulosin, precum și o participare minoră a altor izoenzime CYP. Inhibarea hepatică a enzimelor metabolizante CYP3A4 and CYP2D6 ale medicamentului poate duce la expunerea crescută la tamsulosin (vezi pct. 4.4 și 4.5). Niciunul dintre metaboliții nu este mai activ decât compusul original.

### Eliminare

#### *Dutasteridă*

Dutasteridul este metabolizat intens *in vivo*. *In vitro*, dutasterida este metabolizată prin citocromul P450 3A4 și 3A5 până la trei metaboliți monohidroxilați și un metabolit dihidroxilat. După administrarea orală a 0,5 mg dutasteridei / zi la starea de echilibru, 1,0% până la 15,4% (în medie 5,4%) din doza administrată este excretată ca dutasteridă nemodificată în materiile fecale. Restul este excretat în materiile fecale sub formă de 4 metaboliți majori cuprinzând 39%, 21%, 7% și 7% fiecare din materialul legat de medicament și 6 metaboliți minori (mai puțin de 5% fiecare). Doar urme de dutasteridă nemodificată (mai puțin de 0,1% din doză) sunt detectate în urina umană.

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. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost raportat ca fiind între 4 și 5,5 ore.

### Vârșnici

#### *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*

Vârsta crescută diminuează clearance-ul intrinsec al tamsulosinului, ceea ce duce la o eliminare ușor prelungită a medicamentului la pacienții vârstnici. Timpul de înjumătățire plasmatică de eliminare a tamsulosinei cu eliberare modificată în doză de 0,4 mg este estimat la 14-15 ore la pacienții vârstnici.

După o doză unică de tamsulosin 0,4 mg administrate după masă, nivelurile plasmatice maxime ale tamsulosinului se obțin în aproximativ 6 ore și, în stare de echilibru, care este atinsă în ziua a 5-a de doză multiplă, C<sub>max</sub> la pacienți este cu aproximativ două treimi mai mare decât cel atins după o singură doză. Deși acest lucru a fost observat la pacienții vârstnici, același rezultat este de așteptat și la cei tineri.

#### 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 așteaptă o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale dutasteridei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

#### *Tamsulosin*

Tratamentul pacienților cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 10 ml / min) trebuie abordat cu precauție, deoarece acești pacienți nu au fost studiați.

#### 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*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi și pct. 4.3)

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii preclinice cu Rimril. 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 tamsulosinului.

Clorhidratul de tamsulosin nu a demonstrat potențial mutagen in vitro, în testul de mutație inversă Ames, testul de limfom timidin kinază la șoareci, testul de sinteză de reparare a ADN-ului neprogramat (unscheduled DNA repair synthesis) și testele de aberație cromozomială în celulele de ovar de hamster chinezesc. Nu au existat efecte mutagene în testul in vivo "sister chromatid exchange and mouse micronucleus".

Un studiu a examinat efectele antifertilității tamsulosinei, un antagonist selectiv al receptorilor adrenergici  $\alpha_1$ , la șobolani masculi. Medicamentul a fost administrat subcutanat sub formă de doză unică (0,15 mg/kg). Medicamentul a determinat o reducere semnificativă a fertilității (măsurată după numărul de implanturi uterine, sarcina cuantică și indicii de fertilitate). Efectul antifertilitate a fost de scurtă durată și rapid, atât la debut (nu mai târziu de șapte ore de administrare), cât și în recuperare (în decurs de șapte zile). Libidoul și performanța de împerechere au rămas în esență neînhibate. Pe de altă parte, efectul antifertilitate a fost însoțit de afectarea semnificativă a competenței ejaculatoare și de îmbunătățirea pierderilor pre-implantare. Pe baza rezultatelor acestui studiu și a studiilor noastre anterioare, s-a ajuns la concluzia că blocarea adrenoceptorului  $\alpha_1$  are un efect puternic de antifertilitate la șobolani masculi.

Studiile efectuate la șobolani femele au evidențiat reduceri semnificative ale fertilității după o doză unică sau multiplă cu 300 mg/kg/zi de izomer R sau cu amestecul racemic de clorhidrat de tamsulosin. La șobolani, reducerea fertilității după doze unice a fost considerată a fi asociată cu deficiențe de fertilizare. Doza multiplă cu 10 sau 100 mg/kg/zi a amestecului racemic nu a modificat semnificativ fertilitatea la șobolanii de sex feminin.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Capsulă:*

Oxid negru de fer (E 172)  
Oxid roșu de fer (E 172)  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Gelatină( tip B, indice Bloom 150)

#### *Conținutul capsulei moi:*

Monocaprilat de propilenglicol Tip II  
Butilhidroxitoluen (E 321)

*Capsula moale:*

Gelatină

Glicerol

Dioxid de titan (E 171)

Trigliceride cu lanț mediu

Lecitină dinsoia.

*Peletede tamsulosin cu eliberare modificată:*

Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil 1:1, dispersie 30% care contine

Celuloză microcristalină

Sebacat de dibutil

Polisorbat 80

Siliciu coloidal, hidratat

Stearat de calciu

Laurilsulfat de sodiu

*Cerneală neagră de inscripționare:*

Shellac

Oxid negru de fer (E 172)

Propilenglicol

Amoniac concentrat, solutie

Hidroxid de potasiu

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După prima deschidere a flaconului: conținutul trebuie utilizat în termen de 90 de zile de la deschidere.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon PEID cu capac din polipropilenă, cu inel de siguranță și capsula cu desicant de silicagel în capac.

-flacon de capacitate 35ml care contine 7 capsule

-flacon de capacitate 100 ml care contine 30 capsule

-flacon de capacitate 250ml care contine 90 capsule

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**

Heaton k.s.  
Na Pankráci 332/14  
Nusle, Praga 4, 140 00  
Republica Cehă

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

13352/2020/01-02-03

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

Data primei autorizări: Iulie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2020