

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Combodart 0,5 mg / 0,4 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 0,5 mg di dutasteride e 0,4 mg di tamsulosina cloridrato (equivalenti a 0,367 mg di tamsulosina).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni capsula contiene lecitina (che può contenere olio di soia) e colorante giallo tramonto (E110).

Ogni capsula contiene $\leq 0,1$ mg di giallo tramonto.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula rigida di forma allungata con un corpo marrone e una testa arancione, con impresso GS 7CZ in inchiostro nero.

Ogni capsula rigida contiene granuli a rilascio modificato di tamsulosina cloridrato e una capsula di gelatina molle di dutasteride.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi da moderati a gravi dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

Riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta e di intervento chirurgico in pazienti con sintomi da moderati a gravi dell'iperplasia prostatica benigna.

Per informazioni sugli effetti del trattamento e sulle popolazioni di pazienti analizzate durante gli studi clinici vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi gli anziani)

La dose raccomandata di Combodart è una capsula (0,5 mg/0,4 mg) una volta al giorno.

Se appropriato, Combodart può essere usato per sostituire dutasteride e tamsulosina cloridrato usate assieme nell'attuale duplice terapia per semplificare il trattamento.

Se clinicamente appropriato, si può prendere in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia con dutasteride o con tamsulosina cloridrato a Combodart.

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di dutasteride-tamsulosina non è stato studiato. Non è previsto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di dutasteride-tamsulosina non è stato studiato pertanto si deve usare cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). L'uso di Combodart è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Dutasteride-tamsulosina è controindicato nella popolazione pediatrica (al di sotto dei 18 anni di età) (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Uso orale

Ai pazienti deve essere raccomandato di deglutire la capsula intera circa 30 minuti dopo lo stesso pasto ogni giorno. Le capsule non devono essere masticate o aperte. Il contatto con il contenuto della capsula di dutasteride che si trova all'interno della capsula a rivestimento rigido può provocare un'irritazione della mucosa orofaringea.

4.3 Controindicazioni

Combodart è controindicato in:

- donne, bambini ed adolescenti (vedere paragrafo 4.6)
- pazienti con ipersensibilità alla dutasteride, ad altri inibitori della 5-alfa reduttasi, alla tamsulosina (incluso angioedema indotto da tamsulosina), alla soia, alle arachidi o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- pazienti con anamnesi di ipotensione ortostatica
- pazienti con grave compromissione epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La terapia di combinazione deve essere prescritta dopo un'attenta considerazione del rischio beneficio a causa del potenziale aumento del rischio di eventi avversi (inclusa l'insufficienza cardiaca) e dopo la considerazione di opzioni terapeutiche alternative incluse le monoterapie.

Cancro alla prostata e tumori di grado elevato

Lo studio REDUCE, uno studio di 4 anni, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato gli effetti di dutasteride 0,5 mg al giorno in confronto al placebo in pazienti ad elevato rischio di cancro alla prostata (comprendente uomini di età compresa tra 50 e 75 anni con livelli di PSA tra 2,5 ng/mL e 10,0 ng/mL e con una biopsia negativa per il cancro alla prostata 6 mesi prima dell'arruolamento nello studio). I risultati di questo studio hanno rilevato un'incidenza maggiore di cancro alla prostata con punteggio Gleason 8-10 negli uomini trattati con dutasteride (n=29, 0,9%) rispetto a quelli trattati con placebo (n=19, 0,6%). La relazione tra dutasteride e cancro alla prostata Gleason 8-10 non è chiara. Pertanto, gli uomini che assumono Combodart devono essere regolarmente valutati per il cancro alla prostata (vedere paragrafo 5.1).

Antigene specifico prostatico (PSA)

La concentrazione sierica dell'antigene specifico prostatico (PSA) è un importante componente per rilevare la presenza di un cancro alla prostata. Combodart determina una diminuzione della concentrazione media dei livelli sierici di PSA di circa il 50% dopo 6 mesi di trattamento.

I pazienti in trattamento con Combodart devono avere una nuova valutazione del PSA basale stabilita dopo 6 mesi di trattamento con Combodart. In seguito si raccomanda di controllare i valori di PSA regolarmente. Qualsiasi aumento confermato rispetto al livello più basso di PSA durante il trattamento con Combodart può segnalare la presenza di cancro alla prostata o la mancata *compliance* alla terapia con Combodart e deve essere attentamente valutato anche se tali valori sono ancora all'interno dell'intervallo normale per gli uomini che non assumono un inibitore della 5-alfa reduttasi (vedere paragrafo 5.1). Nell'interpretazione di un valore di PSA per un paziente che assume dutasteride, devono essere valutati per il confronto i valori di PSA precedenti.

Il trattamento con Combodart non interferisce con l'uso del PSA come strumento per supportare la diagnosi di un cancro alla prostata dopo che un nuovo valore basale è stato stabilito.

I livelli sierici totali di PSA tornano al valore di base entro 6 mesi dall'interruzione del trattamento. Il rapporto tra frazione libera e PSA totale rimane costante anche sotto l'effetto di Combodart. Se il medico sceglie di usare la percentuale libera di PSA per diagnosticare il cancro alla prostata in uomini trattati con Combodart, non è necessario nessun aggiustamento dei valori.

Nei pazienti deve essere eseguita un'esplorazione rettale come pure altre valutazioni per il cancro alla prostata o altre condizioni che possano causare gli stessi sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, prima di iniziare il trattamento con Combodart e in seguito periodicamente.

Eventi avversi cardiovascolari

In due studi clinici di 4 anni, l'incidenza di insufficienza cardiaca (un termine composito che si riferisce a eventi segnalati, principalmente insufficienza cardiaca e insufficienza cardiaca congestizia) è stata lievemente superiore tra i soggetti trattati con la combinazione di dutasteride e un antagonista degli adrenorecettori alfa₁, soprattutto tamsulosina, rispetto a quella riscontrata tra i soggetti non trattati con la combinazione. Tuttavia, l'incidenza di insufficienza cardiaca in questi studi era più bassa in tutti i gruppi con trattamento attivo rispetto al gruppo trattato con placebo, e altri dati disponibili per dutasteride e antagonisti degli adrenorecettori alfa₁ non supportano una conclusione su un incremento di rischi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1).

Neoplasia alla mammella

Ci sono state rare segnalazioni di cancro alla mammella maschile riportate negli uomini trattati con dutasteride negli studi clinici e durante il periodo successivo alla commercializzazione. Tuttavia, gli studi epidemiologici non hanno mostrato alcun aumento del rischio di sviluppo di cancro alla mammella maschile con l'uso di inibitori della 5-alfa reduttasi (vedere paragrafo 5.1). I medici devono istruire i loro pazienti a segnalare tempestivamente qualsiasi variazione del tessuto della mammella come noduli o secrezione del capezzolo.

Compromissione renale

Il trattamento di pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 10 mL/min) deve essere considerato con cautela, poiché tali soggetti non sono stati valutati.

Ipotensione

Ortostatica: come con altri antagonisti degli adrenorecettori alfa₁, durante il trattamento con tamsulosina si può avere una riduzione della pressione sanguigna che, come conseguenza, raramente può dar luogo ad una sincope. Ai pazienti che iniziano la terapia con Combodart deve essere raccomandato di sedersi o sdraiarsi ai primi segni di ipotensione ortostatica (capogiri, debolezza) fino alla scomparsa dei sintomi.

Al fine di ridurre al minimo il potenziale sviluppo di ipotensione posturale il paziente in terapia con un antagonista degli adrenorecettori alfa₁ deve essere stabile dal punto di vista emodinamico, prima di iniziare l'uso di inibitori della PDE5.

Sintomatica: si consiglia cautela quando agenti bloccanti alfa adrenergici, inclusa tamsulosina, vengono somministrati insieme agli inibitori della PDE5 (ad esempio sildenafil, tadalafil, vardenafil). Antagonisti degli adrenorecettori alfa₁ e inibitori della PDE5 sono entrambi vasodilatatori che possono abbassare la pressione sanguigna. L'impiego concomitante di queste due classi di farmaci può potenzialmente causare ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

Durante l'intervento chirurgico di cataratta, in alcuni pazienti in corso di trattamento o precedentemente trattati con tamsulosina è stata osservata la sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS, una variante della pupilla piccola). L'IFIS può aumentare il rischio di complicanze oculari durante e dopo l'operazione. Non è pertanto raccomandato di iniziare la terapia con Combodart in pazienti nei quali è programmato un intervento chirurgico di cataratta.

Durante la valutazione pre-operatoria, il chirurgo e l'oculista devono considerare se i pazienti in attesa di intervento chirurgico di cataratta sono in trattamento o sono stati trattati con Combodart in modo da assicurare che vengano messe in atto appropriate misure per gestire l'IFIS durante l'intervento.

La sospensione di tamsulosina 1-2 settimane prima dell'intervento chirurgico di cataratta è considerata utile sulla base di evidenze aneddotiche, ma il beneficio e la durata dell'interruzione della terapia prima dell'intervento chirurgico di cataratta non sono ancora stati stabiliti.

Capsule non integre

Dutasteride viene assorbita attraverso la cute, pertanto donne, bambini ed adolescenti devono evitare il contatto con capsule non integre (vedere paragrafo 4.6). In caso di contatto con capsule non integre, l'area interessata deve essere immediatamente lavata con acqua e sapone.

Inibitori del CYP3A4 e del CYP2D6

La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato con potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. chetoconazolo) o in misura minore, con potenti inibitori del CYP2D6 (ad es. paroxetina) può aumentare l'esposizione a tamsulosina (vedere paragrafo 4.5). Tamsulosina cloridrato non è pertanto raccomandata nei pazienti che assumono potenti inibitori del CYP3A4 e deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono un moderato inibitore del CYP3A4, un potente o moderato inibitore del CYP2D6, una combinazione di entrambi gli inibitori del CYP3A4 e del CYP2D6, o nei pazienti noti per essere lenti metabolizzatori del CYP2D6.

Compromissione epatica

Combodart non è stato studiato in pazienti con malattia epatica. Si deve usare cautela nella somministrazione di Combodart a pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2, paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene il colorante giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica con Combodart. I seguenti paragrafi riflettono le informazioni disponibili sui singoli componenti.

Dutasteride

Vedere paragrafo 4.4 per informazioni sulla diminuzione dei livelli sierici di PSA durante il trattamento con dutasteride e per indicazioni riguardanti la rilevazione di un cancro alla prostata.

Effetti degli altri farmaci sulla farmacocinetica di dutasteride

Dutasteride è eliminata principalmente tramite metabolismo. Studi *in vitro* indicano che questo metabolismo è catalizzato da CYP3A4 e CYP3A5. Non sono stati effettuati studi formali di interazione con potenti inibitori del CYP3A4. Tuttavia, nel corso di uno studio di farmacocinetica di popolazione, in un piccolo numero di pazienti trattati contemporaneamente con verapamil o diltiazem (moderati inibitori del CYP3A4 ed inibitori della glicoproteina-P) le concentrazioni sieriche di dutasteride risultavano mediamente aumentate da 1,6 a 1,8 volte in confronto agli altri pazienti.

L'associazione a lungo termine di dutasteride con farmaci che sono potenti inibitori dell'enzima CYP3A4 (es. ritonavir, indinavir, nefazodone, itraconazolo, chetoconazolo somministrati oralmente) può aumentare le concentrazioni sieriche di dutasteride. Non è probabile che si verifichi un'ulteriore inibizione della 5-alfa reduttasi in seguito all'aumentata esposizione a dutasteride. Tuttavia una riduzione nella frequenza di dosaggio di dutasteride può essere presa in considerazione se si osservano effetti indesiderati. Si deve considerare che in caso di inibizione enzimatica, la lunga emivita può essere ulteriormente prolungata e possono essere necessari più di 6 mesi di terapia concomitante prima di raggiungere un nuovo stato stazionario.

La farmacocinetica di dutasteride non è influenzata dalla somministrazione di 12 g di colestiramina un'ora dopo della somministrazione di una singola dose di 5 mg di dutasteride.

Effetti di dutasteride sulla farmacocinetica di altri farmaci

Durante un piccolo studio (n=24) della durata di due settimane su maschi sani, dutasteride (0,5 mg al giorno) non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di tamsulosina o di terazosina. In questo studio non sono emerse nemmeno indicazioni di interazioni farmacodinamiche.

Dutasteride non ha effetti sulla farmacocinetica di warfarin o digossina. Ciò indica che dutasteride non inibisce/induce il CYP2C9 o il trasportatore glicoproteina-P. Studi di interazione *in vitro* indicano che dutasteride non inibisce gli enzimi CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

Tamsulosina

La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato con farmaci che possono ridurre la pressione sanguigna inclusi, gli anestetici, gli inibitori della PDE5 e altri antagonisti degli adrenorecettori alfa₁ può portare ad un aumento degli effetti ipotensivi. Dutasteride-tamsulosina non devono essere usate in combinazione con altri antagonisti degli adrenorecettori alfa₁.

La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato e chetoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) ha comportato un aumento della C_{max} e della AUC di tamsulosina cloridrato di un fattore di 2,2 e 2,8 rispettivamente. La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato e paroxetina (un potente inibitore del CYP2D6) ha comportato un aumento della C_{max} e della AUC di tamsulosina cloridrato di un fattore di 1,3 e 1,6 rispettivamente. Un analogo aumento nell'esposizione è atteso nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 in confronto ai metabolizzatori veloci, quando co-somministrato con un potente inibitore del CYP3A4. Gli effetti della co-somministrazione di entrambi gli inibitori del CYP3A4 e CYP2D6 con tamsulosina cloridrato non è stata valutata clinicamente, tuttavia vi è un potenziale aumento significativo nell'esposizione a tamsulosina (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato (0,4 mg) e cimetidina (400 mg ogni sei ore per sei giorni) è risultata in una diminuzione della clearance (26%) e in un aumento dell'AUC (44%) di tamsulosina cloridrato. Si deve usare cautela nel somministrare dutasteride-tamsulosina in combinazione con cimetidina.

Non è stato condotto uno studio definitivo di interazione farmacologica tra tamsulosina cloridrato e warfarin. I risultati da studi limitati *in vivo* e *in vitro* non consentono di trarre conclusioni definitive. Diclofenac e warfarin, tuttavia, possono aumentare la velocità di eliminazione di tamsulosina. Si deve porre cautela con la somministrazione concomitante di warfarin e tamsulosina cloridrato.

Non sono state osservate interazioni quando tamsulosina cloridrato è stata somministrata in concomitanza con atenololo, enalapril, nifedipina o teofillina. L'impiego concomitante di furosemide porta ad una caduta dei livelli plasmatici di tamsulosina, ma poiché i livelli rimangono entro un intervallo normale, non è necessario un aggiustamento della posologia.

In vitro né diazepam, né propranololo, triclormetiazide, clormadinone, amitriptilina, diclofenac, glibenclamide e simvastatina modificano la frazione libera di tamsulosina nel plasma umano. Neppure tamsulosina modifica la frazione libera di diazepam, propranololo, triclormetiazide e clormadinone.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Combodart è controindicato nelle donne. Non vi sono stati studi per verificare gli effetti di Combodart sulla gravidanza, l'allattamento e la fertilità. I seguenti paragrafi riflettono le informazioni disponibili derivanti da studi sui singoli componenti (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Come altri inibitori della 5-alfa reduttasi, dutasteride inibisce la conversione del testosterone a diidrotestosterone e può, se somministrata ad una gestante, inibire lo sviluppo dei genitali esterni nel caso di un feto di sesso maschile (vedere paragrafo 4.4). Nel liquido seminale di soggetti che assumevano dutasteride sono state trovate piccole quantità di dutasteride. Non è noto se un feto di sesso maschile possa subire effetti negativi nel caso che la madre sia esposta al liquido seminale di un paziente trattato con dutasteride (il rischio è maggiore durante le prime 16 settimane di gravidanza).

Come con tutti gli inibitori della 5-alfa reduttasi, quando la partner del paziente è in gravidanza o può diventarlo, si raccomanda che il paziente eviti l'esposizione della propria partner al liquido seminale tramite l'uso di un profilattico.

La somministrazione di tamsulosina cloridrato in femmine di ratto e coniglio gravide non ha mostrato alcuna evidenza di danno fetale.

Per informazione sui dati preclinici vedere paragrafo 5.3.

Allattamento

Non è noto se dutasteride o tamsulosina siano escrete nel latte materno umano.

Fertilità

È stato riportato che dutasteride interferisce sulle caratteristiche del seme (riduzione della conta spermatica, del volume del seme e della motilità spermatica) nel soggetto sano (vedere paragrafo 5.1). Non si può escludere la possibilità di una riduzione della fertilità maschile.

Gli effetti di tamsulosina cloridrato sulla conta spermatica e la funzione spermatica non sono stati valutati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Combodart sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati circa la possibilità che possano insorgere sintomi correlati all'ipotensione ortostatica come capogiri quando assumono Combodart.

4.8 Effetti indesiderati

I dati qui di seguito presentati si riferiscono alla co-somministrazione di dutasteride e tamsulosina nell'ambito dell'analisi a 4 anni dello studio CombAT (Combinazione di Avodart e Tamsulosina), un confronto di dutasteride 0,5 mg e tamsulosina 0,4 mg una volta al giorno somministrati per quattro anni come co-somministrazione o come monoterapia. È stata dimostrata la bioequivalenza di Combodart con la co-somministrazione di dutasteride e tamsulosina (vedere paragrafo 5.2).

Vengono anche fornite informazioni sul profilo degli eventi avversi dei singoli componenti (dutasteride e tamsulosina). Da notare che non tutti gli eventi avversi segnalati con i singoli componenti sono stati riportati con Combodart e questi sono inclusi come informazione per il medico.

I dati a 4 anni provenienti dallo studio CombAT hanno dimostrato che l'incidenza degli eventi avversi, giudicati dallo sperimentatore correlati al farmaco, durante il primo, il secondo, il terzo e quarto anno di trattamento, è stata rispettivamente del 22%, 6%, 4% e 2% con la terapia di combinazione dutasteride+tamsulosina, del 15%, 6%, 3% e 2% con dutasteride in monoterapia e del 13%, 5%, 2% e 2% con tamsulosina in monoterapia. La maggior incidenza di eventi avversi nel gruppo in terapia di combinazione nel primo anno di trattamento era dovuta ad una maggior incidenza di disturbi a livello riproduttivo, specificamente disturbi dell'eiaculazione, osservati in questo gruppo.

Gli eventi avversi, giudicati dallo sperimentatore correlati al farmaco, riportati con un'incidenza maggiore o uguale all'1% durante il primo anno di trattamento nello studio CombAT, negli studi clinici in monoterapia per l'IPB e nello studio REDUCE, sono mostrati nella tabella seguente.

Inoltre gli effetti indesiderati di tamsulosina riportati di seguito si basano su informazioni di dominio pubblico. La frequenza degli eventi avversi può aumentare quando viene usata la terapia di combinazione.

La frequenza delle reazioni avverse identificata dagli studi clinici:

comune: da $\geq 1/100$ a $< 1/10$; non comune: da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro: da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$. All'interno di ogni classificazione sistemica organica, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione sistemica organica	Reazioni avverse	Dutasteride + Tamsulosina ^a	Dutasteride	Tamsulosina ^c
Patologie del sistema nervoso	Sincope	-	-	Raro
	Capogiro	Comune	-	Comune
	Cefalea	-	-	Non comune
Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca (termine composito ¹)	Non comune	Non comune ^d	-
	Palpitazioni	-	-	Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica	-	-	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rinite	-	-	Non comune
Patologie gastrointestinali	Stipsi	-	-	Non comune
	Diarrea	-	-	Non comune
	Nausea	-	-	Non comune
	Vomito	-	-	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema	-	-	Raro
	Sindrome di Stevens-Johnson	-	-	Molto raro
	Orticaria	-	-	Non comune
	Eruzione cutanea	-	-	Non comune
	Prurito	-	-	Non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Priapismo	-	-	Molto raro
	Impotenza ³	Comune	Comune ^b	-
	Libido alterata (diminuita) ³	Comune	Comune ^b	-
	Disturbi dell'ejaculazione ^{3^a}	Comune	Comune ^b	Comune
	Disturbi mammari ²	Comune	Comune ^b	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	-	-	Non comune

^a Dutasteride + tamsulosina: dallo studio CombAT - le frequenze di questi eventi avversi diminuiscono nel corso del trattamento dal primo anno al quarto anno.

^b Dutasteride: dagli studi clinici in monoterapia per l'IPB.

^c Tamsulosina: dal profilo di sicurezza generale europeo per tamsulosina.

^d Studio REDUCE (vedere paragrafo 5.1).

¹ Insufficienza cardiaca come termine composito composto da insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca, insufficienza ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca acuta, shock cardiogeno, insufficienza ventricolare sinistra acuta, insufficienza ventricolare destra, insufficienza ventricolare destra acuta, insufficienza ventricolare, insufficienza cardiopolmonare, cardiomiopatia congestizia.

² Inclusi dolorabilità mammaria e aumento del volume mammario.

³ Questi eventi avversi sessuali sono associati al trattamento con dutasteride (inclusa la monoterapia e la combinazione con tamsulosina). Tali eventi avversi possono persistere dopo la sospensione del trattamento. Il ruolo di dutasteride in questa persistenza non è noto.

[^] Inclusa diminuzione del volume del seme.

ALTRI DATI

Lo studio REDUCE ha rivelato una maggiore incidenza di cancro alla prostata di punteggio Gleason 8-10 in uomini trattati con dutasteride rispetto al placebo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Non è stato stabilito se l'effetto di dutasteride nel ridurre il volume della prostata o fattori correlati allo studio, abbiano influenzato i risultati di questo studio.

Quanto segue è stato riportato negli studi clinici e nell'impiego successivo alla commercializzazione: cancro della mammella maschile (vedere paragrafo 4.4).

Dati post-marketing

Gli eventi avversi provenienti dall'esperienza post-marketing mondiale sono stati identificati dalle segnalazioni spontanee ottenute nel corso dell'esperienza successiva all'immissione in commercio; pertanto l'incidenza reale non è nota.

Dutasteride

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni allergiche che includono eruzione cutanea, prurito, orticaria, edema localizzato e angioedema.

Disturbi psichiatrici

Non nota: depressione

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: alopecia (soprattutto perdita di peli dal corpo), ipertricosi.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: dolore e gonfiore testicolare

Tamsulosina

Durante la farmacovigilanza successiva all'immissione in commercio segnalazioni di Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS), una variante della sindrome della pupilla piccola, durante l'intervento di cataratta sono state associate con antagonisti degli adrenorecettori alfa₁, inclusa tamsulosina (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre sono state segnalate fibrillazione atriale, aritmia, tachicardia, dispnea, epistassi, visione offuscata, compromissione della vista, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, disturbi dell'eiaculazione, eiaculazione retrograda, mancata eiaculazione e secchezza delle fauci, in associazione con l'uso di tamsulosina. La frequenza degli eventi e il ruolo di tamsulosina nella loro causalità non possono essere determinati in maniera attendibile.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa...>

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio con Combodart. I seguenti paragrafi riflettono le informazioni disponibili sui singoli componenti.

Dutasteride

Negli studi in volontari, sono state somministrate dosi singole giornaliere di dutasteride fino a 40 mg/die (80 volte la dose terapeutica) per 7 giorni senza significativi problemi di sicurezza. Negli studi clinici, dosi giornaliere di 5 mg sono state somministrate ai soggetti per 6 mesi senza manifestazioni di effetti indesiderati addizionali rispetto a quelli osservati a dosi terapeutiche di 0,5 mg. Non esiste uno specifico antidoto per la dutasteride, pertanto, in casi di sospetto sovradosaggio, si deve fornire un appropriato trattamento sintomatico e di supporto.

Tamsulosina

È stato riportato sovradosaggio acuto con 5 mg di tamsulosina cloridrato. Sono stati osservati ipotensione acuta (pressione sanguigna sistolica pari a 70 mm Hg), vomito e diarrea, che sono stati trattati con reintegro dei liquidi e dimissione del paziente nella stessa giornata. In caso di ipotensione acuta a seguito di sovradosaggio è necessario intervenire con una pronta azione di supporto a livello cardiovascolare. La pressione sanguigna e la frequenza cardiaca possono essere riportate alla normalità facendo sdraiare il paziente. Se questo non fosse sufficiente, possono essere somministrati plasma expanders e, se necessario, possono essere utilizzati farmaci ad azione vasocostrittiva. La funzionalità renale deve essere monitorata e devono essere impiegate misure di supporto generale. La dialisi è di scarsa utilità in quanto tamsulosina si lega fortemente alle proteine plasmatiche.

Alcune misure come l'emesi possono essere adottate per impedire l'assorbimento. In caso di ingestione di notevoli dosi può essere utile la lavanda gastrica e possono essere somministrati carbone attivo e un lassativo osmotico, come il solfato di sodio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti degli adrenorecettori alfa, codice ATC: G04CA52

Dutasteride-tamsulosina è una combinazione di due farmaci: dutasteride, un duplice inibitore della 5-alfa reduttasi (5 ARI) e tamsulosina cloridrato, un antagonista degli adrenorecettori alfa_{1a} e alfa_{1d}. Questi farmaci possiedono un meccanismo d'azione complementare che rapidamente migliora i sintomi, il flusso urinario e riduce il rischio di ritenzione urinaria acuta e la necessità di intervento chirurgico correlato all'iperplasia prostatica benigna.

Dutasteride inibisce gli isoenzimi 5-alfa reduttasi sia di tipo 1 che di tipo 2, responsabili della conversione del testosterone in diidrotestosterone (DHT). Il DHT è l'ormone androgeno principale responsabile dell'aumento della prostata e dello sviluppo dell'iperplasia prostatica benigna. Tamsulosina inibisce i recettori adrenergici alfa_{1a} e alfa_{1d} nella muscolatura liscia dello stroma della prostata e nel collo della vescica. Circa il 75% dei recettori alfa-1 nella prostata sono del sottotipo alfa_{1a}.

Co-somministrazione di dutasteride con tamsulosina

I seguenti paragrafi riflettono le informazioni disponibili sulla terapia concomitante di dutasteride e tamsulosina.

Dutasteride 0,5 mg/die (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/die (n=1.611) o la combinazione di dutasteride 0,5 mg più tamsulosina 0,4 mg (n=1.610) sono state valutate in uno studio di 4 anni, multicentrico, multinazionale,

randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli, in soggetti maschi con sintomi di IPB di grado da moderato a grave che avevano una prostata di volume maggiore/uguale a 30 mL e valori di PSA compresi in un intervallo di 1,5-10 ng/mL. Circa il 53% dei pazienti era stato trattato precedentemente con un inibitore della 5-alfa reduttasi o con un antagonista degli adrenorecettori alfa₁. L'endpoint primario di efficacia durante i primi 2 anni di trattamento è stato il cambiamento nell'International Prostate Symptom Score (IPSS), uno strumento di 8 domande basato sul questionario AUA-SI, con una domanda aggiuntiva sulla qualità della vita. Gli endpoint secondari di efficacia a 2 anni di trattamento includevano la velocità massima di flusso urinario (Qmax) e il volume prostatico. La combinazione raggiungeva una significatività per l'IPSS dal 3° mese rispetto a dutasteride e dal 9° mese rispetto a tamsulosina. Per il Qmax la combinazione raggiungeva una significatività dal 6° mese sia rispetto a dutasteride che a tamsulosina.

La combinazione di dutasteride e tamsulosina fornisce un miglioramento maggiore nei sintomi rispetto a ciascun componente da solo. Dopo 2 anni di trattamento la terapia di associazione ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della media aggiustata pari a -6,2 unità nel punteggio dei sintomi rispetto al basale.

Il miglioramento medio aggiustato nella velocità di flusso urinario era di 2,4 mL/sec. per la terapia di co-somministrazione, 1,9 mL/sec. per dutasteride e 0,9 mL/sec per tamsulosina. Il miglioramento medio aggiustato nell'Indice di Impatto per l'IPB dal baseline era di -2,1 unità per la terapia di co-somministrazione, -1,7 per dutasteride e -1,5 per tamsulosina.

I miglioramenti del flusso urinario e del BII sono stati statisticamente significativi nella terapia di associazione in confronto ad entrambe le monoterapie.

La riduzione del volume totale prostatico e del volume della zona di transizione della prostata dopo 2 anni di trattamento è risultato statisticamente significativo per la terapia di associazione rispetto alla monoterapia con la sola tamsulosina.

L'endpoint primario di efficacia a 4 anni di trattamento è stato il tempo di comparsa del primo evento di AUR (*acute urinary retention* - ritenzione urinaria acuta) o di intervento chirurgico correlato all'IPB. Dopo 4 anni di trattamento la terapia di combinazione ha ridotto in maniera statisticamente significativa il rischio di AUR o di intervento chirurgico correlato all'IPB (riduzione del rischio del 65,8% $p < 0,001$ [95% IC da 54,7% a 74,1%]) rispetto alla monoterapia con tamsulosina. L'incidenza di AUR o di intervento chirurgico correlato all'IPB entro il 4° anno è stata del 4,2% per la terapia di combinazione e dell'11,9% per tamsulosina ($p < 0,001$). Rispetto alla monoterapia con dutasteride, la terapia di combinazione ha ridotto il rischio di AUR o di intervento chirurgico correlato all'IPB del 19,6% ($p = 0,18$ [95% IC da -10,9% a 41,7%]). L'incidenza di AUR o di intervento chirurgico correlato all'IPB entro il 4° anno è stata del 5,2% per dutasteride.

Gli endpoint secondari di efficacia dopo 4 anni di trattamento includevano il tempo di progressione clinica (definita come un insieme di: deterioramento IPSS ≥ 4 punti, eventi di AUR correlati all'IPB, incontinenza, infezioni del tratto urinario e insufficienza renale), il cambiamento dell'International Prostate Symptom Score (IPSS), la velocità massima di flusso urinario (Qmax) e il volume prostatico. L'IPSS è uno strumento di 8 domande basato sul questionario AUA-SI con una domanda aggiuntiva sulla qualità della vita. I risultati dopo 4 anni di trattamento sono presentati di seguito.

Parametro	Tempo di valutazione	Combinazione	Dutasteride	Tamsulosina
AUR o intervento chirurgico correlato all'IPB (%)	Incidenza a 48 mesi	4,2	5,2	11,9a
Progressione clinica* (%)	48 mesi	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (unità)	[Baseline] 48 mesi (cambiamento dal baseline)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (mL/sec)	[Baseline] 48 mesi (cambiamento dal baseline)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volume prostatico (mL)	[Baseline] 48 mesi (% di cambiamento dal baseline)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volume della zona di transizione della prostata (mL)#	[Baseline] 48 mesi (% di cambiamento dal baseline)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Indice impatto BPH (BII) (unità)	[Baseline] 48 mesi (cambiamento dal baseline)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS Domanda 8 (Stato di salute correlato a IPB) (unità)	[Baseline] 48 mesi (cambiamento dal baseline)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

I valori basali sono valori medi e le variazioni rispetto al basale sono cambiamenti medi aggiustati.

* La progressione clinica è stata definita come un insieme di: deterioramento IPSS \geq 4 punti, eventi di AUR correlati all'IPB, incontinenza, infezioni del tratto urinario e insufficienza renale.

Misurato in centri selezionati (13% dei pazienti randomizzati).

a. Significatività ottenuta con la combinazione ($p < 0,001$) vs. tamsulosina al 48° mese.

b. Significatività ottenuta con la combinazione ($p < 0,001$) vs. dutasteride al 48° mese.

Dutasteride

Dutasteride 0,5 mg al giorno o placebo sono stati valutati in 4.325 soggetti maschi con sintomi da moderati a gravi di iperplasia prostatica benigna, che avevano volumi prostatici \geq 30 mL ed un valore di PSA entro un range di 1,5 – 10 ng/mL, nel corso di tre studi primari di efficacia, multicentrici, della durata di 2 anni, multinazionali, controllati con placebo, in doppio cieco. Gli studi sono poi continuati con un'estensione in aperto a 4 anni, con tutti i pazienti che sono rimasti nello studio trattati con dutasteride allo stesso dosaggio di 0,5 mg. Il 37% dei pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con placebo e il 40% dei pazienti randomizzati al trattamento con dutasteride sono rimasti nello studio per 4 anni. La maggior parte dei 2.340 soggetti (71%) nell'estensione dello studio in aperto ha completato i 2 anni addizionali di trattamento in aperto.

I parametri più importanti di efficacia clinica sono stati l'American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), il flusso urinario massimo (Qmax) e l'incidenza di ritenzione urinaria acuta e di interventi chirurgici correlati all'iperplasia prostatica benigna.

AUA-SI è un questionario di sette domande sui sintomi correlati all'iperplasia prostatica benigna con un punteggio massimo di 35. All'inizio il punteggio medio era di circa 17. Il gruppo trattato con il placebo dopo sei mesi, uno e due anni di trattamento aveva un miglioramento medio di 2,5, 2,5 e 2,3 punti rispettivamente, mentre il gruppo trattato con Avodart presentava un incremento di 3,2, 3,8 e 4,5 punti rispettivamente. Le differenze tra i gruppi sono risultate statisticamente significative. Il miglioramento dell'AUA-SI osservato durante i primi 2 anni di trattamento in doppio cieco si è mantenuto durante gli ulteriori di 2 anni di estensione degli studi in aperto.

Qmax (flusso massimo urinario)

Il valore basale medio di Qmax negli studi era circa di 10 mL/sec (Qmax normale \geq 15 mL/sec).

Dopo uno e due anni di trattamento il flusso nel gruppo trattato con il placebo era migliorato rispettivamente di 0,8 e 0,9 mL/sec, e nel gruppo trattato con Avodart rispettivamente di 1,7 e 2,0 mL/sec. La differenza tra i due gruppi era statisticamente significativa dal primo al ventiquattresimo mese. L'aumento della velocità di flusso massimo urinario osservato durante i primi 2 anni di trattamento in doppio cieco si è mantenuto durante gli ulteriori di 2 anni di estensione degli studi in aperto.

Ritenzione urinaria acuta ed intervento chirurgico

Dopo due anni di trattamento, l'incidenza di ritenzione urinaria acuta era del 4,2% nel gruppo trattato con il placebo rispetto all'1,8% del gruppo trattato con Avodart (57% di riduzione del rischio). Tale differenza è statisticamente significativa ed indica che per evitare un caso di insufficienza urinaria acuta è necessario trattare 42 pazienti (IC 95% pari a 30-73) per due anni.

L'incidenza di interventi chirurgici correlati all'iperplasia prostatica benigna dopo due anni era del 4,1% nel gruppo trattato con il placebo e del 2,2% nel gruppo trattato con Avodart (48% di riduzione del rischio). Tale differenza è statisticamente significativa ed indica che per evitare un intervento chirurgico è necessario trattare 51 pazienti (IC 95% pari a 33-109) per due anni.

Distribuzione dei capelli

L'effetto di dutasteride sulla distribuzione dei capelli non è stato formalmente studiato durante il programma di fase III, tuttavia gli inibitori della 5-alfa-reduttasi possono ridurre la perdita dei capelli e possono indurre la crescita in soggetti con perdita dei capelli di tipo maschile (alopecia androgenetica maschile).

Funzionalità tiroidea

La funzionalità tiroidea è stata valutata durante uno studio di un anno in maschi sani. I livelli di tiroxina libera sono rimasti stabili durante il trattamento con dutasteride, mentre i livelli di TSH risultavano leggermente aumentati (fino a 0,4 MCIU/mL) rispetto al placebo alla fine del trattamento di un anno. Tuttavia, poiché i livelli di TSH erano variabili, il range delle mediane di TSH (1,4-1,9 MCIU/mL) è rimasto entro i limiti normali (0,5- 5/6 MCIU/mL), i livelli di tiroxina libera sono rimasti stabili entro il range normale e simili sia con placebo che con dutasteride, le variazioni di TSH non sono state considerate clinicamente significative. In tutti gli studi clinici non è risultato che dutasteride influisca negativamente sulla funzionalità tiroidea.

Neoplasia mammaria

Nei 2 anni di studi clinici, che hanno fornito dati di esposizione a dutasteride pari a 3.374 anni-paziente, ed all'epoca della registrazione nel programma clinico di 2 anni in aperto, si sono verificati 2 casi di cancro alla mammella maschile riportati in pazienti trattati con dutasteride ed un caso in un paziente che riceveva il placebo. Negli studi clinici a 4 anni CombAT e REDUCE che hanno fornito dati di esposizione a dutasteride pari a 17489 anni-paziente e dati di esposizione alla combinazione dutasteride e tamsulosina pari a 5027 anni-paziente, non è stato riportato alcun caso di cancro alla mammella in nessun gruppo di trattamento.

Due studi epidemiologici caso-controllo, condotti su database sanitari in USA (n = 339 casi di cancro alla mammella e n = 6.780 controlli) e nel Regno Unito (n = 398 casi di cancro alla mammella e n = 3.930 controlli), non hanno mostrato alcun aumento del rischio di sviluppo di cancro alla mammella maschile con l'uso di 5 ARI (vedere paragrafo 4.4). I risultati del primo studio non hanno identificato un'associazione positiva per il cancro alla mammella maschile (rischio relativo per ≥ 1 anno di utilizzo prima della diagnosi di cancro alla mammella rispetto a <1 anno di utilizzo: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). Nel secondo studio, l'*odds ratio* stimato di cancro alla mammella associato con l'uso di 5 ARI rispetto al non uso, è stato di 1,08: 95% CI 0,62, 1,87).

Una relazione causale tra l'insorgenza del cancro della mammella maschile e l'impiego a lungo termine di dutasteride non è stata stabilita.

Effetti sulla fertilità maschile

Gli effetti di dutasteride 0,5 mg/die sulle caratteristiche del seme sono stati valutati in volontari sani di età compresa tra i 18 e 52 anni (n = 27 dutasteride, n= 23 placebo) nel corso di 52 settimane di trattamento e di 24 settimane di follow-up post trattamento. Alla 52° settimana le percentuali medie di riduzione rispetto al valore basale della conta spermatica totale, del volume del seme e della motilità spermatica sono state rispettivamente del 23%, 26% e 18% nel gruppo trattato con dutasteride quando corrette per le modifiche dal valore basale nel gruppo trattato con placebo. La concentrazione e la morfologia degli spermatozoi sono rimaste inalterate. Dopo 24 settimane di follow-up, la variazione percentuale media della conta spermatica totale nel gruppo trattato con dutasteride è rimasta più bassa del 23% rispetto al valore basale. Mentre i valori medi per tutti i parametri, a tutti gli intervalli di controllo, sono rimasti entro i range di normalità e non hanno soddisfatto i criteri predefiniti per una variazione clinicamente significativa (30%), due soggetti nel gruppo trattato con dutasteride hanno avuto una diminuzione della conta spermatica maggiore del 90% rispetto al valore basale alla 52° settimana, con un parziale recupero alla 24° settimana del follow-up. La possibilità di una riduzione della fertilità maschile non può essere esclusa.

Eventi avversi cardiovascolari

In uno studio di 4 anni per l'IPB di dutasteride in combinazione con tamsulosina in 4844 uomini (lo studio CombAT), l'incidenza di insufficienza cardiaca intesa come termine composito, nel gruppo trattato con la combinazione (14/1610, 0,9%) è stata superiore rispetto a quella riscontrata in entrambi i gruppi in monoterapia: dutasteride (4/1623, 0,2%) e tamsulosina (10/1611, 0,6%).

In uno studio separato di 4 anni in 8231 uomini di età compresa tra 50 e 75 anni, con precedente biopsia negativa per il cancro alla prostata e PSA basale, tra 2,5 ng/mL e 10,0 ng/mL in caso di uomini tra i 50 e i 60 anni, o 3 ng/mL e 10,0 ng/mL in caso di uomini di età superiore a 60 anni (lo studio REDUCE), si è verificata una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca, intesa come termine composito, nei soggetti che assumevano dutasteride 0,5 mg una volta al giorno (30/4105; 0,7 %) rispetto ai soggetti che assumevano placebo (16/4126; 0,4%). Un'analisi a posteriori di questo studio ha mostrato una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca intesa come termine composito nei soggetti che assumevano dutasteride e un antagonista degli adrenorecettori alfa₁ in concomitanza (12/1152; 1,0%), rispetto a soggetti che assumevano dutasteride e nessun antagonista degli adrenorecettori alfa₁ (18/2953; 0,6%), placebo e un antagonista degli adrenorecettori alfa₁ (1/1399; < 0,1%), o placebo e nessun antagonista degli adrenorecettori alfa₁ (15/2727; 0,6%).

In una metanalisi di 12 studi clinici randomizzati, controllati con placebo o con comparatore (n = 18.802), che valutavano il rischio di sviluppo di eventi avversi cardiovascolari con l'uso di dutasteride (in confronto ai controlli), non è stato trovato alcun consistente aumento statisticamente significativo nel rischio di insufficienza cardiaca (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), infarto miocardico acuto (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) o ictus (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

Cancro alla prostata e tumori di grado elevato

In uno studio di confronto di 4 anni tra placebo e dutasteride in 8231 uomini di età compresa tra 50 e 75 anni, con precedente biopsia negativa per il cancro alla prostata e PSA basale, tra 2,5 ng/mL e 10,0 ng/mL in caso di uomini tra i 50 e i 60 anni, o 3 ng/mL e 10,0 ng/mL in caso di uomini di età superiore a 60 anni (lo studio REDUCE), 6.706 soggetti avevano dati di agobiopsia della prostata (principalmente richiesta dal protocollo) disponibili per l'analisi per determinare il Punteggio Gleason. Nello studio vi erano 1517 soggetti con diagnosi di cancro alla prostata. La maggior parte dei tumori alla prostata rilevabili con biopsia in entrambi i gruppi di trattamento sono stati classificati come tumori di basso grado (Gleason 5-6; 70%).

Una maggiore incidenza di tumori alla prostata di punteggio Gleason 8-10 si è verificata nel gruppo trattato con dutasteride (n = 29; 0,9 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (n = 19; 0,6%) (p = 0,15). Nel 1° e 2° anno, il numero di soggetti con cancro di punteggio Gleason 8-10 è stato simile nel gruppo trattato con dutasteride (n = 17; 0,5 %) e nel gruppo trattato con placebo (n = 18; 0,5%). Nel 3° e 4° anno sono stati diagnosticati più tumori di punteggio Gleason 8-10 nel gruppo trattato con dutasteride (n = 12; 0,5 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (n = 1; <0,1%) (p = 0,0035). Non vi sono dati disponibili sugli effetti

di dutasteride oltre i 4 anni negli uomini a rischio di cancro alla prostata. La percentuale di soggetti con diagnosi di cancro di punteggio Gleason 8-10 è stata costante nei periodi di tempo dello studio (1-2 anni e 3-4 anni) nel gruppo trattato con dutasteride (0,5% in ogni periodo di tempo), mentre nel gruppo trattato con placebo, la percentuale di soggetti con diagnosi di cancro di punteggio Gleason 8-10 è stata inferiore nel 3° e 4° anno rispetto al 1° e 2° anno (< 0,1% verso 0,5%, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4). Non vi era alcuna differenza nell'incidenza di tumori di punteggio Gleason 7-10 ($p = 0,81$).

L'ulteriore studio di due anni di follow-up dello studio REDUCE non ha identificato nuovi casi di tumori della prostata di Gleason 8-10.

Nello studio di 4 anni per l'IPB (CombAT) in cui non vi era alcuna biopsia prevista dal protocollo e tutte le diagnosi di cancro alla prostata erano basate su biopsie per sospetto di tumore ("per causa"), le percentuali di cancro di punteggio Gleason 8-10 sono state ($n = 8$; 0,5%) per dutasteride, ($n = 11$; 0,7 %) per tamsulosina e ($n = 5$; 0,3%) per la terapia di combinazione.

Quattro differenti studi epidemiologici basati sulla popolazione (due dei quali erano basati su una popolazione totale di 174.895 individui, uno su una popolazione di 13.892, e uno su una popolazione di 38.058) hanno mostrato che l'utilizzo di inibitori della 5-alfa reduttasi non è associato a insorgenza di cancro alla prostata di grado elevato, né a mortalità per cancro alla prostata o a mortalità complessiva.

La relazione tra dutasteride e il cancro alla prostata di grado elevato non è chiara.

Effetti sulla funzione sessuale

Gli effetti di Combodart sulla funzione sessuale sono stati valutati in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, in uomini sessualmente attivi con IPB ($n=243$ Combodart, $n=246$ placebo). Una riduzione maggiore (peggioramento), statisticamente significativa ($p < 0,001$), nel punteggio del MSHQ (Men's Sexual Health Questionnaire) è stata osservata a 12 mesi nel gruppo in trattamento con la combinazione. La riduzione era soprattutto correlata al peggioramento delle aree dell'eiaculazione e della soddisfazione generale piuttosto che delle aree dell'erezione. Questi effetti non hanno influenzato la percezione di Combodart dei partecipanti allo studio, che è stato valutato di maggiore soddisfazione statisticamente significativa nel corso dei 12 mesi rispetto al placebo ($p < 0,05$). In questo studio gli eventi avversi sessuali si sono verificati durante i 12 mesi di trattamento e circa la metà di questi si è risolta entro 6 mesi dopo il trattamento.

È noto che la combinazione di dutasteride-tamsulosina e la monoterapia con dutasteride causano eventi avversi della funzione sessuale (vedere paragrafo 4.8).

Come osservato in altri studi clinici, compresi CombAT e REDUCE, l'incidenza di eventi avversi correlati alla funzione sessuale diminuisce nel tempo con il proseguire della terapia.

Tamsulosina

Tamsulosina aumenta il flusso urinario massimo, allevia l'ostruzione rilassando la muscolatura liscia della prostata e dell'uretra migliorando perciò i sintomi di svuotamento. Inoltre migliora i sintomi di riempimento nei quali l'instabilità della vescica gioca un ruolo importante. Questi effetti sui sintomi di riempimento e di svuotamento sono mantenuti durante la terapia a lungo termine. La necessità di ricorrere all'intervento chirurgico o alla cateterizzazione è significativamente ritardata.

Gli antagonisti degli adrenorecettori alfa-1 possono ridurre la pressione arteriosa riducendo le resistenze periferiche. Durante gli studi clinici con tamsulosina non è stata osservata alcuna riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È stata dimostrata la bioequivalenza tra dutasteride-tamsulosina e la somministrazione concomitante con le singole capsule di dutasteride e tamsulosina.

Lo studio di bioequivalenza a dose singola è stato condotto sia a digiuno che a stomaco pieno. Una riduzione del 30% nella C_{max} è stata osservata per la componente tamsulosina della associazione dutasteride-tamsulosina a stomaco pieno in confronto allo stato a digiuno. Il cibo non ha effetto sulla AUC di tamsulosina.

Assorbimento

Dutasteride

In seguito a somministrazione orale di una singola dose di 0,5 mg di dutasteride, il tempo per raggiungere il picco della concentrazione sierica di dutasteride è di 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 60%. La biodisponibilità di dutasteride non è influenzata dal cibo.

Tamsulosina

Tamsulosina è assorbita dall'intestino ed è quasi completamente biodisponibile. Sia la velocità che il grado di assorbimento di tamsulosina sono ridotti se assunta entro 30 minuti dal pasto. Un assorbimento uniforme può essere ottenuto se il paziente assume Combodart sempre dopo lo stesso pasto. Tamsulosina mostra un'esposizione plasmatica proporzionale alla dose.

Dopo una singola dose di tamsulosina a stomaco pieno i livelli plasmatici di tamsulosina raggiungono il picco in circa 6 ore e, in condizioni di *steady state*, che sono raggiunte dopo 5 giorni di dosaggio multiplo, la C_{max} mediana allo *steady state* nei pazienti è di 2/3 più elevata di quella raggiunta dopo singola dose. Benchè ciò sia stato osservato nei pazienti anziani, ci si attende che lo stesso fenomeno si verifichi nei pazienti più giovani.

Distribuzione

Dutasteride

Dutasteride ha un ampio volume di distribuzione (300-500 L) ed è altamente legata alle proteine plasmatiche (>99,5%). In seguito a somministrazione giornaliera, la concentrazione di dutasteride nel siero raggiunge il 65% della concentrazione allo *steady state* dopo 1 mese ed approssimativamente il 90% dopo 3 mesi. Concentrazioni di circa 40 ng/mL nel siero allo *steady state* (C_{ss}) sono raggiunte dopo 6 mesi di trattamento con 0,5 mg una volta al giorno. La quantità di dutasteride che passa dal siero al liquido seminale è in media del 11,5%.

Tamsulosina

Nell'uomo tamsulosina è legata per circa il 99% alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è ridotto (circa 0,2 L/kg).

Biotrasformazione

Dutasteride

Dutasteride viene estensivamente metabolizzata *in vivo*. *In vitro*, dutasteride viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 e 3A5 in tre metaboliti monoidrossilati ed un metabolita diidrossilato.

A seguito di somministrazione orale di 0,5 mg/die di dutasteride, fino a raggiungere lo stato stazionario, dall'1,0% al 15,4% (media del 5,4%) della dose somministrata è escreta come dutasteride imm modificata nelle feci. Il resto è escreto nelle feci sotto forma di 4 metaboliti principali comprendenti ciascuno il 39%, 21%, 7% e 7% di composti correlati al farmaco e 6 metaboliti minori (meno del 5% ciascuno). Solo tracce di dutasteride imm modificata (meno dello 0,1% della dose) vengono rilevate nelle urine umane.

Tamsulosina

Non vi è alcuna biotrasformazione enantiomerica da tamsulosina cloridrato [R(-) isomero] all'isomero S (+) nell'uomo. Tamsulosina cloridrato è ampiamente metabolizzata dagli enzimi del citocromo P450 nel fegato e meno del 10% della dose è escreta nelle urine imm modificata. Tuttavia, il profilo farmacocinetico dei

metaboliti nell'uomo non è stato stabilito. *In vitro* i risultati indicano che il CYP3A4 e il CYP2D6 sono coinvolti nel metabolismo di tamsulosina, così come in minor modo altri isoenzimi CYP. L'inibizione degli enzimi che metabolizzano i farmaci a livello epatico può comportare un incremento dell'esposizione a tamsulosina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). I metaboliti di tamsulosina cloridrato sono soggetti ad un'ampia coniugazione al glucuronide o al solfato prima dell'escrezione renale.

Eliminazione

Dutasteride

L'eliminazione di dutasteride dipende dalla dose ed il processo sembra essere descritto da due vie di eliminazione in parallelo, una saturabile a concentrazioni clinicamente rilevanti ed una non saturabile. A basse concentrazioni nel siero (meno di 3 ng/mL), dutasteride viene velocemente eliminata tramite il processo di eliminazione dipendente dalla concentrazione e indipendente dalla concentrazione. Singole dosi di 5 mg o meno hanno evidenziato una rapida clearance ed una breve emivita da 3 a 9 giorni.

A concentrazioni terapeutiche, in seguito a dosi ripetute di 0,5 mg/die, prevale la via di eliminazione lineare più lenta e l'emivita è di circa 3-5 settimane.

Tamsulosina

Tamsulosina e i suoi metaboliti vengono eliminati soprattutto nelle urine e circa il 9% di una dose nella forma di principio attivo immodificato.

Dopo somministrazione endovenosa o per via orale di una formulazione a rilascio immediato l'emivita di eliminazione di tamsulosina aveva un intervallo di 5-7 ore. A causa della farmacocinetica dell'assorbimento a velocità controllata con le capsule di tamsulosina a rilascio modificato, l'emivita di eliminazione apparente di tamsulosina a stomaco pieno è di circa 10 ore e allo steady state è di circa 13 ore.

Anziani

Dutasteride

La farmacocinetica di dutasteride è stata valutata in 36 soggetti maschi sani di età compresa tra i 24 e gli 87 anni, somministrando una singola dose di 5 mg di dutasteride. Non è stata osservata alcuna significativa influenza dell'età sull'esposizione a dutasteride, tuttavia l'emivita è risultata più breve negli uomini sotto i 50 anni di età. L'emivita non è risultata statisticamente differente confrontando il gruppo di età 50-69 anni con il gruppo di età superiore ai 70 anni.

Tamsulosina

Uno studio di confronto crociato di esposizione complessiva (AUC) ed emivita di tamsulosina indica che la disponibilità farmacocinetica di tamsulosina cloridrato può essere leggermente prolungata nei maschi anziani in confronto ai volontari maschi sani, giovani. La clearance intrinseca è indipendente dal legame di tamsulosina con le AAG ma diminuisce con l'età risultando in un'esposizione complessiva maggiore del 40% nei soggetti di età compresa tra i 55 e i 75 anni in confronto ai soggetti di età compresa tra i 20 e i 32 anni.

Compromissione renale

Dutasteride

L'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di dutasteride non è stato studiato. Tuttavia meno dello 0,1% di una dose di 0,5 mg allo stato stazionario di dutasteride si ritrova nelle urine umane, pertanto non è previsto nessun incremento clinicamente significativo della concentrazione plasmatica di dutasteride in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Tamsulosina

La farmacocinetica di tamsulosina cloridrato è stata confrontata in 6 soggetti con compromissione renale di grado lieve-moderato ($30 \leq CL_{cr} < 70$ mL/min/1.73m²) o moderato-grave ($10 \leq CL_{cr} < 30$ mL/min/1.73m²) e 6 soggetti con funzionalità renale normale ($CL_{cr} > 90$ mL/min/1.73m²). Mentre è stato osservato un cambiamento della concentrazione complessiva plasmatica di tamsulosina cloridrato, come risultato

dell'alterazione del legame alle AAG, la concentrazione non legata (attiva) di tamsulosina cloridrato, così come la clearance intrinseca, rimanevano sostanzialmente costanti. Pertanto, i pazienti con insufficienza renale non richiedono un aggiustamento del dosaggio delle capsule di tamsulosina cloridrato. Tuttavia, non sono stati studiati pazienti con malattia renale all'ultimo stadio ($CL_{cr} < 10 \text{ mL/min/1.73m}^2$).

Compromissione epatica

Dutasteride

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di dutasteride non è stato studiato (vedere paragrafo 4.3). Dal momento che dutasteride è eliminata principalmente per via metabolica, si prevede che i livelli plasmatici di dutasteride siano elevati in questi pazienti e che l'emivita di dutasteride venga prolungata (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Tamsulosina

La farmacocinetica di tamsulosina cloridrato è stata confrontata in 8 soggetti con disfunzione epatica moderata (classificazione Child-Pugh: Gradi A e B) e in 8 soggetti normali. Mentre è stato osservato un cambiamento della concentrazione complessiva plasmatica di tamsulosina cloridrato, come risultato dell'alterazione del legame alle AAG, la concentrazione non legata (attiva) di tamsulosina cloridrato, non è cambiata in maniera significativa con un solo modesto cambiamento (32%) nella clearance intrinseca di tamsulosina cloridrato non legata. Pertanto, i pazienti con disfunzione epatica moderata non richiedono un aggiustamento della dose di tamsulosina cloridrato. Tamsulosina cloridrato non è stata studiata nei pazienti con disfunzione epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi non clinici con Combodart. Dutasteride e tamsulosina cloridrato sono state ampiamente valutate individualmente nei test di tossicità animale e le osservazioni erano consistenti con l'azione farmacologica conosciuta degli inibitori della 5-alfa reduttasi e degli antagonisti degli adrenorecettori α_1 . I seguenti paragrafi riflettono le informazioni disponibili sui singoli componenti.

Dutasteride

I dati attuali derivanti da studi di tossicità, genotossicità e cancerogenesi non hanno evidenziato nessun particolare rischio per l'uomo.

Studi di tossicità riproduttiva in ratti di sesso maschile hanno mostrato un calo nel peso della prostata e delle vescicole seminali, una minor secrezione dalle ghiandole genitali accessorie ed una riduzione degli indici di fertilità (a causa degli effetti farmacologici di dutasteride). Il rilievo clinico di queste scoperte non è noto.

Come con altri inibitori della 5-alfa reduttasi, è stata osservata femminilizzazione in feti di sesso maschile di ratti e conigli quando dutasteride era stata somministrata durante la gestazione. Dutasteride è stata ritrovata nel sangue di ratti di sesso femminile dopo accoppiamento con maschi trattati con dutasteride. Quando dutasteride è stata somministrata a primati durante la gestazione, non è stata osservata femminilizzazione di feti maschi a livelli ematici per lo meno superiori a quelli attesi dopo passaggio tramite lo sperma nell'uomo. È improbabile che un feto di sesso maschile possa subire effetti negativi in seguito a trasferimento di dutasteride tramite il liquido seminale.

Tamsulosina

Studi di tossicità generale e genotossicità non hanno rivelato nessun rischio particolare per l'uomo oltre quelli correlati alle proprietà farmacologiche di tamsulosina.

Negli studi di cancerogenesi nei ratti e nei topi tamsulosina cloridrato ha prodotto un'aumentata incidenza delle modifiche proliferative nelle ghiandole mammarie delle femmine.

Queste osservazioni che erano probabilmente mediate dall'iperprolattinemia e che si verificavano solo ad alte dosi, sono state considerate come non clinicamente rilevanti.

Alte dosi di tamsulosina cloridrato sono risultate in una riduzione della fertilità reversibile nei ratti maschi probabilmente dovuta a modifiche del contenuto del seme o compromissione dell'ejaculazione. Gli effetti di tamsulosina sulla conta o la funzione spermatica non sono stati valutati.

La somministrazione di tamsulosina cloridrato a femmine di ratto e coniglio gravide a dosi maggiori di quelle terapeutiche non ha mostrato alcuna evidenza di danno fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Rivestimento della capsula rigida:

Ipromellosa
Carragenina (E407)
Potassio cloruro
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Giallo tramonto (E110)
Cera Carnauba
Amido di mais

Contenuto della capsula molle di dutasteride:

Mono-di-gliceridi dell'acido caprilico/caprico
Butilidrossitoluene (E321).

Rivestimento della capsula molle:

Gelatina
Glicerolo
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Trigliceridi a catena media
Lecitina (che può contenere olio di soia)

Granuli di tamsulosina:

Cellulosa microcristallina
Acido metacrilico-etilacrilato copolimero 1:1 dispersione 30% (contiene anche polisorbato 80 e sodio laurilsolfato)
Talco
Trietil citrato

Inchiostri neri (SW-9010 o SW-9008):

Vernice
Glicole propilenico
Ferro ossido nero (E172)
Potassio idrossido (solo nell'inchiostro nero SW-9008)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi, opachi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino con un rivestimento, con una superficie di polietilene, sigillato a caldo:

7 capsule rigide in un flacone da 40 mL

30 capsule rigide in un flacone da 100 mL

90 capsule rigide in un flacone da 200 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dutasteride viene assorbita attraverso la cute, pertanto si deve evitare il contatto con capsule non integre. In caso di contatto con capsule non integre, l'area interessata deve essere immediatamente lavata con acqua e sapone (vedere paragrafo 4.4).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A.
Via A. Fleming, 2
Verona

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Combodart 0,5 mg/0,4 mg capsule rigide – 7 capsule in flacone HDPE A.I.C.: 039913013

Combodart 0,5 mg/0,4 mg capsule rigide – 30 capsule in flacone HDPE A.I.C.: 039913025

Combodart 0,5 mg/0,4 mg capsule rigide – 90 capsule in flacone HDPE A.I.C.: 039913037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 luglio 2011

Data del rinnovo più recente: 28 ottobre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia italiana del farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>