RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Combodart 0,5 mg / 0,4 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 0,5 mg de dutasterida e 0,4 mg de cloridrato de tansulosina (equivalente a 0,367 mg de tansulosina).

Excipientes com efeito conhecido
Cada cápsula contém lecitina (que pode conter óleo de soja) e Amarelo Sunset (E110). Cada cápsula contém ≤ 0,1 mg de Amarelo Sunset.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas oblongas com corpo castanho e cabeça laranja impressa com GS 7CZ a tinta preta.

Cada cápsula contém pellets de libertação modificada de cloridrato de tansulosina e uma cápsula de gelatina mole de dutasterida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de sintomas moderados a graves da hiperplasia benigna da próstata (HBP).

Redução do risco de retenção urinária aguda (RUA) e cirurgia em doentes com sintomas de HBP moderados a graves.

Para informação acerca dos efeitos do tratamento e populações de doentes estudadas nos ensaios clínicos, ver secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos (incluindo idosos)

A dose recomendada de Combodart é de uma cápsula (0,5 mg / 0,4 mg) uma vez por dia.

Quando apropriado, Combodart poderá ser utilizado para substituir a dutasterida e o cloridrato de tansulosina da terapêutica dupla preconizada para simplificar o tratamento.

Quando clinicamente apropriado, poderá ser considerada a passagem direta da monoterapia com dutasterida ou cloridrato de tansulosina para Combodart.

Compromisso renal

Não foi estudado o efeito do compromisso renal na farmacocinética da dutasterida-tansulosina. Não é sugerido ajuste posológico para doentes com compromisso renal (ver secção 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não foi estudado o efeito do compromisso hepático na farmacocinética da dutasterida-tansulosina, pelo que deve ser tomada precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.4 e secção 5.2). O Combodart está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

População pediátrica

Dutasterida-tansulosina é contraindicada na população pediátrica (com idade inferior a 18 anos) (ver secção 4.3).

Modo de administração

Via oral.

Os doentes devem ser instruídos a ingerir as cápsulas inteiras, aproximadamente 30 minutos após a mesma refeição de cada dia. As cápsulas não deverão ser mastigadas ou abertas. O contacto com o conteúdo da cápsula de dutasterida contida na cápsula dura poderá provocar irritação da mucosa orofaríngea.

4.3 Contraindicações

Combodart está contraindicado em:
- mulheres e crianças e adolescentes (ver secção 4.6).
- doentes com hipersensiblidade à dutasterida, outros inibidores da 5-alfa-redutase, tansulosina (incluindo angioedema induzido pela tansulosina), à soja, ao amendoim ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- doentes com história de hipotensão ortostática.
- doentes com compromisso hepático grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A terapêutica de associação, deverá ser prescrita após avaliação cuidadosa da relação benefício/risco, devido ao potencial aumento do risco de acontecimentos adversos (incluindo insuficiência cardíaca) e após considerar as opções terapêuticas alternativas, incluindo monoterapias.

Cancro da próstata e tumores de alto grau

O estudo REDUCE, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 4 anos, investigou o efeito de 0,5 mg de dutasterida por dia em doentes com alto risco para cancro da próstata (incluindo homens com idades compreendidas entre os 50 e os 75 anos com níveis de PSA de 2,5 a 10 ng/ml e uma biópsia à próstata negativa 6 meses antes da inclusão no estudo) em comparação com placebo. Os resultados deste estudo revelaram uma maior incidência de cancros da próstata de Gleason 8 – 10 em homens tratados com dutasterida (n = 29, 0,9%) em comparação com placebo (n = 19, 0,6%). A relação entre dutasterida e os cancros da próstata de Gleason 8 – 10 não é clara. Assim, os homens que tomam Combodart devem ser avaliados regularmente para o cancro da próstata (ver secção 5.1).

Antigénio específico da próstata (PSA)

A concentração sérica do antigénio específico da próstata (PSA) é um componente importante na deteção do cancro da próstata. Combodart provoca uma diminuição de aproximadamente 50% na média dos níveis séricos de PSA após 6 meses de tratamento.

Os doentes que tomam Combodart devem ter novos valores basais estabelecidos para PSA após 6 meses de tratamento com Combodart. Recomenda-se a monitorização regular dos valores de PSA a partir daqui. Qualquer aumento confirmado do menor nível de PSA enquanto sob tratamento com Combodart pode sinalizar a presença de cancro da próstata ou de não adesão à terapêutica com Combodart e deve ser cuidadosamente avaliado, mesmo que esses valores estejam ainda dentro do intervalo normal para os homens que não tomam inibidor da 5alfa-redutase (ver secção 5.1). Ao interpretar um valor de PSA de um doente a tomar dutasterida, devem comparar-se os valores anteriores de PSA.

O tratamento com Combodart não interfere com a utilização do PSA como uma ferramenta de auxílio no diagnóstico do cancro da próstata após se estabelecerem novos valores basais.

Os níveis séricos de PSA total voltam aos valores basais até 6 meses após interrupção da terapêutica. A relação entre os níveis de PSA livre e total mantém-se constante mesmo sob a influência de Combodart. Se o médico preferir usar a percentagem de PSA livre como auxiliar da deteção do cancro da próstata em indivíduos em tratamento com Combodart, não será necessário um ajuste dos valores.

Antes de iniciar a terapêutica com Combodart e depois periodicamente, deverá ser efetuado o toque retal bem como outras avaliações do cancro da próstata ou de outras doenças que possam causar os mesmos sintomas de HBP em doentes.

Acontecimentos adversos cardiovasculares

Em dois estudos clínicos de 4 anos, a incidência de insuficiência cardíaca (termo composto de acontecimentos notificados, principalmente insuficiência cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva) foi ligeiramente mais elevada entre os indivíduos a tomar a associação de dutasterida e um antagonista dos recetores alfa1-adrenérgicos , principalmente tansulosina, do que entre indivíduos que não tomaram a associação. Contudo, a incidência de insuficiência cardíaca nestes ensaios foi mais baixa em todos

os grupos tratados ativamente em comparação com o grupo placebo, e outros dados disponíveis para a dutasterida ou para os antagonistas dos recetores alfa1-adrenérgicos não corroboram uma conclusão sobre os riscos cardiovasculares aumentados (ver secção 5.1).

Neoplasia da mama

Existem notificações raras de cancro da mama masculino reportado em homens a tomar dutasterida em ensaios clínicos e durante o período pós-comercialização. Contudo, os estudos epidemiológicos não demonstraram um aumento no risco de desenvolvimento de cancro da mama masculino com a utilização de inibidores da 5-alfa redutase (ver secção 5.1). Os médicos devem aconselhar os seus doentes a comunicar imediatamente qualquer alteração no seu tecido mamário, tais como nódulos ou corrimento mamilar.

Compromisso renal

Deverão ser tomadas precauções no tratamento dos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina menor que 10 ml/min) uma vez que a utilização nestes doentes não foi estudada.

Hipotensão

Ortostática: Tal como com outros antagonistas dos recetores alfa1-adrenérgicos, pode ocorrer redução da pressão arterial durante o tratamento com tansulosina, o que pode raramente originar síncope. Os doentes que iniciem o tratamento com Combodart deverão ser alertados para se sentarem ou deitarem aos primeiros sinais de hipotensão ortostática (tonturas, fraqueza) até desaparecimento dos sintomas.

De forma a minimizar o potencial de desenvolver hipotensão postural o doente deve estar hemodinamicamente estável na terapêutica com antagonistas dos recetores alfa1-adrenérgicos antes de iniciar a utilização de inibidores PDE5.

Sintomática: Recomenda-se precaução na administração concomitante de antagonistas dos recetores alfa1-adrenérgicos incluindo tansulosina e inibidores PDE5 (por ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Os antagonistas dos recetores alfa1-adrenérgicos e os inibidores PDE5 são ambos vasodilatadores que podem baixar a pressão arterial. O uso concomitante destas duas classes de fármacos pode causar potencialmente hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

Foi observada Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS, uma variante da síndrome da pupila pequena) durante a cirurgia às cataratas em alguns doentes a tomar ou previamente tratados com tansulosina. A IFIS pode aumentar o risco de complicações oculares durante ou após a cirurgia.. Não é, por isso, recomendado o início da terapêutica com Combodart em doentes programados para a cirurgia às cataratas.

Durante a avaliação pré-cirúrgica, a equipa de cirurgiões e oftalmologistas deverá considerar se os doentes programados para a cirurgia às cataratas estão a ser ou foram medicados com Combodart de modo a assegurar que serão tomadas medidas apropriadas para gerir a IFIS durante a cirurgia.

A suspensão da tansulosina 1-2 semanas antes da cirurgia às cataratas é empiricamente considerada vantajosa, mas não foi ainda estabelecido o benefício e a duração da interrupção da terapêutica antes da cirurgia às cataratas.

Cápsulas danificadas

A dutasterida é absorvida pela pele, pelo que, mulheres, crianças e adolescentes devem evitar o contacto com cápsulas danificadas (ver secção 4.6). Se existir contacto com cápsulas danificadas, a área de contacto deverá ser imediatamente lavada com água e sabão.

Inibidores do CYP3A4 e do CYP2D6

A administração concomitante de cloridrato de tansulosina com inibidores fortes do CYP3A4 (por ex. cetoconazol), ou numa extensão menor, com inibidores fortes do CYP2D6 (por ex. paroxetina) pode aumentar a exposição à tansulosina (ver secção 4.5). O cloridrato de tansulosina não é, por isso, então recomendado em doentes a tomar inibidores fortes do CYP3A4 e deve ser utilizado cuidadosamente em doentes a tomar inibidores moderados do CYP3A4, inibidores fortes ou moderados do CYP2D6, combinação de inibidores do CYP3A4 e do CYP2D6, ou em doentes que se saiba serem metabolizadores fracos do CYP2D6.

Compromisso hepático

Combodart não foi estudado em doentes com doença hepática. A administração de Combodart a doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado deverá ser efetuada com precaução (ver secção 4.2, secção 4.3 e secção 5.2).

Excipientes

Este medicamento contém o corante Amarelo Sunset (E110) que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação fármaco-fármaco com Combodart. As informações seguintes refletem a informação disponível para os componentes individuais.

Dutasterida

Para informação acerca da diminuição dos níveis séricos de PSA durante o tratamento com dutasterida e orientação no que respeita à deteção do cancro da próstata, ver secção 4.4.

Efeitos de outros fármacos na farmacocinética da dutasterida

A dutasterida é eliminada principalmente por via metabólica. Estudos in vitro indicam que o seu metabolismo é catalisado pelo CYP3A4 e CYP3A5. Não foram efetuados estudos de interação com inibidores potentes do CYP3A4. No entanto, num estudo farmacocinético na população, as concentrações séricas de dutasterida foram em média 1,6 a 1,8 vezes superiores, respetivamente, num pequeno número de doentes

tratados concomitantemente com verapamilo ou diltiazem (inibidores moderados do CYP3A4 e inibidores da glicoproteína-P) do que em outros doentes.

A associação a longo prazo da dutasterida com fármacos inibidores potentes da enzima CYP3A4 (por ex.: ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, cetoconazol por via oral) poderá aumentar as concentrações séricas da dutasterida. Não é provável uma maior inibição da 5-alfa-redutase pela exposição elevada à dutasterida. No entanto, poder-se-á considerar uma diminuição da frequência de administração da dutasterida se forem observados efeitos adversos. Deverá ter-se em consideração que, em caso de inibição enzimática, o já longo tempo de semivida poderá ser prolongado e demorar mais de 6 meses de terapêutica até que se atinja um novo estado estacionário.

A administração de 12 g de colestiramina uma hora depois de uma administração de dose única de 5 mg de dutasterida não afetou a farmacocinética da dutasterida.

Efeitos da dutasterida na farmacocinética de outros fármacos

Num pequeno estudo (n = 24) de duas semanas de duração em indivíduos saudáveis, a dutasterida (0,5 mg diários) não teve qualquer efeito sobre a farmacocinética da tansulosina ou terazosina. Não houve também qualquer indicação de interação farmacodinâmica neste estudo.

A dutasterida não tem efeito na farmacocinética da varfarina ou digoxina. Isto indica que a dutasterida não inibe nem induz o CYP2C9 ou o transportador glicoproteína-P. Estudos de interação in vitro indicam que a dutasterida não inibe as enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4.

Tansulosina

A administração concomitante do cloridrato de tansulosina com fármacos que possam reduzir a pressão arterial, incluindo anestésicos, inibidores PDE5 e outrosantagonistas dos recetores alfa1-adrenérgicos, poderá levar à potenciação dos efeitos hipotensores. Dutasterida-tansulosina não deverá ser utilizada em associação com outros antagonistas dos recetores alfa1-adrenérgicos .

A administração concomitante de cloridrato de tansulosina e cetoconazol (um inibidor forte do CYP3A4) resultou num aumento da Cmax e AUC do cloridrato de tansulosina num fator de 2,2 e 2,8 respetivamente. A administração concomitante de cloridrato de tansulosina e paroxetina (um inibidor forte do CYP2D6) resultou num aumento da Cmax e AUC do cloridrato de tansulosina num fator de 1,3 e 1,6 respetivamente. Quando administrado concomitantemente com um inibidor forte do CYP3A4, é esperado um aumento semelhante na exposição dos metabolizadores fracos do CYP2D6 quando comparados com os metabolisadores extensos. Os efeitos da administração concomitante de inibidores do CYP3A4 e CYP2D6 com cloridrato de tansulosina não foram avaliados clinicamente, contudo existe um potencial para aumento significativo da exposição à tansulosina (ver secção 4.4).

A administração concomitante de cloridrato de tansulosina (0,4 mg) e cimetidina (400 mg de seis em seis horas durante seis dias) resultou na diminuição da depuração (26%) e no aumento na AUC (44%) do cloridrato de tansulosina. Deverá ser tida precaução na utilização de dutasterida-tansulosina em associação com cimetidina.

Não foi realizado um estudo de interação fármaco-fármaco entre o cloridrato de tansulosina e a varfarina. Os resultados de estudos limitados in vitro e in vivo são inconclusivos. No entanto, o diclofenac e a varfarina podem aumentar a taxa de eliminação da tansulosina. Deverá ser tida precaução na administração concomitante de varfarina e cloridrato de tansulosina.

Não foram observadas interações quando o cloridrato de tansulosina foi administrado concomitantemente com atenolol, enalapril, nifedipina ou teofilina. A administração concomitante de furosemida origina a diminuição dos níveis plasmáticos da tansulosina, no entanto não são necessários ajustes posológicos uma vez que os níveis permanecem dentro do intervalo normal.

In vitro, nem o diazepam ou propranolol, triclorometiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida e sinvastatina alteram a fração livre da tansulosina no plasma humano. A tansulosina também não altera as frações livres de diazepam, propranolol, triclormetiazida e clormadinona.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Combodart está contraindicado em mulheres. Não foram realizados estudos para investigar o efeito de Combodart na gravidez, aleitamento e fertilidade. As informações seguintes refletem a informação disponível de estudos para os componentes individuais (ver secção 5.3).

Gravidez

Como com outros inibidores da 5-alfa-redutase, a dutasterida inibe a conversão da testosterona em dihidrotestosterona e pode, se for administrada a mulheres grávidas de um feto do sexo masculino, inibir o desenvolvimento da genitália externa do feto (ver secção 4.4). Foram recolhidas pequenas quantidades de dutasterida do sémen de indivíduos tratados dutasterida. Desconhece-se se o feto masculino pode ser adversamente afetado se a sua mãe estiver exposta ao sémen de um doente sob tratamento com dutasterida (o risco é maior durante as primeiras 16 semanas de gravidez).

Como com todos os inibidores da 5-alfa-redutase, quando a parceira de um doente esteja, ou potencialmente possa estar grávida, recomenda-se que o doente evite a exposição da sua parceira ao sémen pela utilização de preservativo.

A administração de cloridrato de tansulosina a ratos e coelhos fêmea grávidas não mostrou evidência de danos no feto.

Para informação sobre dados pré-clínicos, ver secção 5.3.

Amamentação

Não se sabe se a dutasterida ou a tansulosina são excretadas no leite humano.

Fertilidade

Foram notificados efeitos da dutasterida nas características do sémen (redução na contagem total de espermatozóides, volume do ejaculado e motilidade dos

espermatozóides) em indivíduos saudáveis (ver secção 5.1). Não se pode excluir a possibilidade de redução da fertilidade masculina.

Não foram avaliados os efeitos do cloridrato de tansulosina na contagem ou na função dos espermatozóides.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Combodart na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, os doentes deverão ser informados sobre a possibilidade de ocorrência de sintomas relacionados com hipotensão ortostática, como tonturas, quando tomarem Combodart.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os dados aqui apresentados referem-se à administração concomitante de dutasterida e tansulosina da análise de 4 anos do estudo CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin), uma comparação de dutasterida 0,5 mg e tansulosina 0,4 mg uma vez por dia durante quatro anos em administração concomitante ou em monoterapia. A bioequivalência entre Combodart e a administração concomitante de dutasterida e tansulosina foi demonstrada (ver secção 5.2). Também é apresentada informação sobre o perfil de acontecimentos adversos dos componentes individuais (dutasterida e tansulosina). De salientar que nem todos os acontecimentos adversos notificados com os componentes individuais foram notificados com Combodart e estes foram incluídos na informação para o prescritor.

Os dados de 4 anos do estudo CombAT, mostraram que a incidência de qualquer acontecimento adverso relacionado com o fármaco e avaliado pelo investigador, durante o primeiro, segundo, terceiro e quarto ano de tratamento foi, respetivamente, de 22%, 6%, 4% e 2% para a terapêutica de associação dutasterida + tansulosina, 15%, 6%, 3% e 2% para a monoterapia com dutasterida e 13%, 5%, 2% e 2% para a monoterapia com tansulosina. A maior incidência de acontecimentos adversos no grupo da terapêutica de associação no primeiro ano de tratamento deveu-se à maior incidência de doenças dos órgãos genitais, especificamente perturbações da ejaculação observadas neste grupo.

Os acontecimentos adversos, relacionadas com o fármaco e avaliadas pelo investigador, foram notificadas com uma incidência maior ou igual a 1% durante o primeiro ano de tratamento na análise do Estudo CombAT, ensaios clínicos em monoterapia para HBP e estudo REDUCE, sendo referidas na tabela seguinte.
Adicionalmente, os efeitos indesejáveis para a tansulosina referidos são baseados em informação disponível no domínio público. As frequências dos acontecimentos adversos podem aumentar quando a terapêutica de associação é utilizada.

Frequência das reações adversas identificadas nos ensaios clínicos:
Frequentes: (> 1/100, < 1/10), Pouco frequentes (> 1/1 000, < 1/100), Raros (> 1/10 000, < 1/1 000), Muito raros (< 1/10 000). Em cada classe de sistema de órgãos, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema de órgãos	**Reações adversas**	**Dutasterida + tansulosina[a]**	**Dutasterida**	**Tansulosina[c]**
Doenças do sistema nervoso	Síncope	-	-	Raro
	Tonturas	Frequente	-	Frequente
	Cefaleias	-	-	Pouco frequente
Cardiopatias	Insuficiência cardíaca (Termo composto[1])	Pouco frequente	Pouco frequente[d]	-
	Palpitações	-	-	Pouco frequente
Vasculopatias	Hipotensão ortostática	-	-	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Rinite	-	-	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Obstipação	-	-	Pouco frequente
	Diarreia	-	-	Pouco frequente
	Náuseas	-	-	Pouco frequente
	Vómitos	-	-	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Angioedema	-	-	Raro
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	-	Muito raro
	Urticária	-	-	Pouco frequente
	Erupção cutânea	-	-	Pouco frequente
	Prurido	-	-	Pouco frequente
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Priapismo	-	-	Muito raro
	Impotência[3]	Frequente	Frequente [b]	-
	Libido alterada (diminuída)[3^]	Frequente	Frequente [b]	-
	Perturbações da ejaculação[3^]	Frequente	Frequente [b]	Frequente
	Afeções mamárias[2]	Frequente	Frequente [b]	-

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	-	-	Pouco frequente

[a] Dutasterida + tansulosina: do estudo CombAT – as frequências destes acontecimentos adversos diminuem ao longo do tempo de tratamento, desde o ano 1 até ao ano 4.
[b] Dutasterida: dos estudos clínicos em monoterapia para a HBP.
[c] Tansulosina: do "Core Safety Profile" europeu para a tansulosina.
[d] Estudo REDUCE (ver secção 5.1).
[1.] O termo composto da insuficiência cardíaca engloba insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca, insuficiência do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogénico, insuficiência do ventrículo esquerdo aguda, insuficiência do ventrículo direito, insuficiência do ventrículo direito aguda, insuficiência ventricular, insuficiência cardiopulmonar, cardiomiopatia congestiva.
[2.] Inclui hipersensibilidade dolorosa da mama e aumento de volume da mama.
[3.] Estes acontecimentos adversos sexuais estão associados à terapêutica com dutasterida (incluindo monoterapia e associação com tansulosina). Estes acontecimentos adversos podem persistir após a suspensão do tratamento. O papel da dutasterida nesta persistência é desconhecido.
[^.] Inclui redução do volume de sémen.

OUTROS DADOS

O estudo REDUCE revelou uma maior incidência de cancro da próstata Gleason 8-10 em homens tratados com dutasterida em comparação com placebo (ver secções 4.4 e 5.1). Não foi estabelecido se o efeito da dutasterida para reduzir o volume da próstata ou fatores associados ao estudo, afetaram os resultados deste estudo.

Nos ensaios clínicos e na utilização no período de pós-comercialização foi notificado: cancro da mama nos homens (ver secção 4.4).

<u>Dados do período pós-comercialização</u>

Os acontecimentos adversos da experiência mundial pós-comercialização são identificados a partir de notificações espontâneas; assim, é desconhecida a incidência real.

Dutasterida

Doenças do sistema imunitário
Desconhecido: Reações alérgicas, incluindo erupções cutâneas, prurido, urticária, edema localizado e angioedema.

Perturbações do foro psiquiátrico
Desconhecido: Depressão.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Pouco frequentes: Alopecia (perda primária de pelos do corpo), hipertricose.

Doenças dos órgãos genitais e da mama
Desconhecido: dor e tumefação testicular.

Tansulosina

Durante a vigilância pós-comercialização, notificações de Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS), uma variante da síndrome da pupila pequena, durante a cirurgia às cataratas, foram associadas à terapêutica com antagonistas dos recetores alfa1-adrenérgicos, incluindo tansulosina (ver secção 4.4).

Adicionalmente foram notificadas, em associação com a utilização de tansulosina, fibrilhação auricular, arritmia, taquicardia, dispneia, epistaxe, visão turva, deficiência da visão, eritema multiforme, dermatite exfoliativa, pertubação da ejaculação, ejaculação retrógrada, insuficiência ejaculatória e boca seca. A frequência dos acontecimentos e a relação causal da tansulosina não podem ser determinadas com segurança.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de reações adversas suspeitas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existem dados relativos à sobredosagem com Combodart. As informações seguintes refletem a informação disponível para os componentes individuais.

Dutasterida

Em estudos realizados em voluntários, foram administradas durante 7 dias, doses únicas diárias de dutasterida até 40 mg/dia (80 vezes superior à dose terapêutica) sem preocupações de segurança significativas. Em estudos clínicos, foram administradas doses de 5 mg por dia durante 6 meses sem que se tenham observado efeitos adversos adicionais aos observados com doses terapêuticas de 0,5 mg. Não existe antídoto específico para a dutasterida, pelo que se existirem suspeitas de sobredosagem, deverá ser empregue tratamento sintomático e de suporte apropriado.

Tansulosina

Foram notificados casos de sobredosagem aguda com 5 mg de cloridrato de tansulosina. Foram observadas hipotensão aguda (pressão sanguínea sistólica abaixo de 70 mmHg), vómitos e diarreia, tendo sido tratadas com substituição de fluidos podendo o doente ter alta no próprio dia. Caso ocorra hipotensão aguda após sobredosagem, deve ser dado apoio cardiovascular. A pressão arterial pode ser restabelecida e o ritmo cardíaco pode voltar ao normal, deitando o doente. Se isto não ajudar, então podem ser utilizados expansores de volume e, se necessário, vasopressores. A função renal deve ser monitorizada e devem ser aplicadas medidas gerais de suporte. É pouco provável que a diálise seja útil, uma vez que a tansulosina se liga fortemente às proteínas plasmáticas.

Poderão ser adotadas medidas como emese para impedir a absorção. Se estiverem envolvidas grandes quantidades do medicamento, pode efetuar-se uma lavagem gástrica e administrar-se carvão ativado e um laxante osmótico, tal como o sulfato de sódio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 7.4.2.1 – Aparelho geniturinário, Outros medicamentos usados em disfunções geniturinárias, Medicamentos usados nas perturbações da micção, Medicamentos usados na retenção urinária, código ATC: G04CA52.

Dutasterida-tansulosina é uma associação de dois fármacos: dutasterida, duplo inibidor da 5-α-redutase (5ARI) e cloridrato de tansulosina, um antagonista dos adrenoreceptores α1a e α1d. Estes fármacos têm mecanismos de ação complementares que melhoram rapidamente os sintomas, o fluxo urinário e reduzem o risco de retenção urinária aguda (RUA) e a necessidade de cirurgia relacionada com HBP.

A dutasterida inibe ambos os tipos 1 e 2, das isoenzimas 5-α-redutase, responsáveis pela conversão da testosterona em dihidrotestosterona (DHT). A DHT é um androgénio responsável primariamente pelo crescimento da próstata e desenvolvimento de HBP. A tansulosina inibe os recetores adrenérgicos α1a e α1d do músculo liso do estroma da próstata e do colo da bexiga. Aproximadamente 75% dos recetores α1 da próstata são do subtipo α1a.

Dutasterida em associação à tansulosina

As informações seguintes refletem a informação disponível para a terapêutica de administração concomitante de dutasterida e tansulosina.

Dutasterida 0,5 mg/dia (n = 1.623), tansulosina 0,4 mg/dia (n = 1.611) ou a associação de dutasterida 0,5 mg e tansulosina 0,4 mg (n = 1.610) foram avaliadas em indivíduos masculinos com sintomas moderados a graves de HBP com próstatas ≥ 30ml e valores de PSA dentro do intervalo 1,5-10 ng/ml num estudo com duração de 4 anos, multicêntrico, multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupo paralelo. Aproximadamente 53% dos indivíduos foram previamente expostos a um tratamento com inibidores da 5-alfa-redutase ou antagonista dos recetores alfa1-adrenérgicos. O objetivo de eficácia primário durante os primeiros 2 anos de tratamento foi a alteração na International Prostate Symptom Score (IPSS), um questionário de 8 itens, baseado na AUA-SI com uma questão adicional sobre qualidade de vida.
Os objetivos de eficácia secundários aos 2 anos incluíram o fluxo urinário máximo (Qmax) e o volume da próstata. A associação atingiu significância no IPSS ao Mês 3 comparativamente à dutasterida e ao Mês 9 comparativamente à tansulosina. Para o Qmax a associação atingiu significância ao Mês 6 comparativamente a ambos dutasterida e tansulosina.

A associação de dutasterida e tansulosina proporciona melhorias superiores nos sintomas que cada componente em separado. Após 2 anos de tratamento, a terapêutica de associação mostrou uma melhoria média ajustada estatisticamente significativa na pontuação de sintomas a partir dos valores iniciais, de -6,2 unidades.

A melhoria média ajustada da taxa de fluxo a partir do valor basal foi de 2,4 ml/seg para a terapêutica de associação, 1,9 ml/seg para a dutasterida e de 0,9 ml/seg para

a tansulosina. A melhoria média ajustada no Índice de impacto da HBP (BII) a partir do valor basal foi de -2,1 unidades para a terapêutica de associação, -1,7 para a dutasterida e de -1,5 para a tansulosina.
Estas melhorias na taxa de fluxo e BII foram estatisticamente significativas para a terapêutica de associação comparada com ambas as monoterapias.

A redução no volume total da próstata e no volume da zona de transição após 2 anos de tratamento foi estatisticamente significativa para a terapêutica de associação comparada com a monoterapia de tansulosina isoladamente.

O objetivo de eficácia primário aos 4 anos de tratamento foi o tempo para o primeiro acontecimento de RUA ou de cirurgia relacionada com a HBP. Após 4 anos de tratamento, a terapêutica de associação reduziu com significado estatístico o risco de RUA ou de cirurgia relacionada com a HBP (65,8% de redução no risco p < 0,001 [IC 95%, 54,7% a 74,1%]) comparativamente à monoterapia com tansulosina. A incidência de RUA ou de cirurgia relacionada com a HBP no Ano 4 foi de 4,2% para a terapêutica de associação e de 11,9% para a tansulosina (p < 0,001). Comparativamente à monoterapia com dutasterida, a associação terapêutica reduziu o risco de RUA ou de cirurgia relacionada com a HBP em 19,6% (p = 0,18 [IC 95%- 10,9% a 41,7%]). A incidência de RUA ou de cirurgia relacionada com a HBP no Ano 4 foi de 5,2% para a dutasterida.

Os objetivos de eficácia secundários após 4 anos de tratamento incluíram tempo para progressão clínica (definido como composto por: deterioração IPSS em ≥4 unidades, acontecimentos de RUA relacionados com HBP, incontinência, infeção das vias urinárias (IVU), e insuficiência renal) alteração no International Prostate Symptom Score (IPSS), fluxo urinário máximo (Qmax) e volume da próstata. O IPSS é um questionário de 8 itens, baseado na AUA-SI com uma questão adicional sobre qualidade de vida. São referidos de seguida os resultados de 4 anos de tratamento:

Parâmetro	Ponto temporal	Associação	Dutasterida	Tansulosina
RUA ou cirurgia relacionada com a HBP (%)	Incidência ao Mês 48	4,2	5,2	11,9a
Progressão clínica* (%)	Mês 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (unidades)	[Valor basal] Mês 48 (Alteração a partir do valor basal)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/seg)	[Valor basal] Mês 48 (Alteração a partir do valor basal)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volume da próstata (ml)	[Valor basal] Mês 48 (% de Alteração a partir do valor basal)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volume da zona de transição prostática (ml) #	[Valor basal] Mês 48 (% Alteração a partir do valor basal)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Índice de impacto da HBP	[Valor basal]	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a

(BII) (unidades)	Mês 48 (Alteração a partir do valor basal)			
IPSS Questão 8 (Estado de Saúde relacionado com a HBP) (unidades)	[Valor basal] Mês 48 (Alteração a partir do valor basal)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Os valores basais são valores médios e as alterações ao valor basal são alterações médias ajustadas.
*A progressão clínica foi definida como composto por: deterioração IPSS ≥4 unidades, acontecimentos de RUA relacionados com HBP, incontinência, IVU e insuficiência renal.
Medido em locais selecionados (13% dos doentes aleatorizados)
a. A associação atingiu significância (p < 0,001) versus tansulosina ao Mês 48
b. A associação atingiu significância (p < 0,001) versus dutasterida ao Mês 48

Dutasterida

Foram avaliadas doses de 0,5 mg/dia de dutasterida ou placebo em 4325 indivíduos com sintomas moderados a graves de HBP, com próstatas ≥30 ml e um valor de PSA entre 1,5-10 ng/ml em três estudos de eficácia primária com a duração de 2 anos, multicêntricos, multinacionais, controlados com placebo e em dupla ocultação. Os estudos continuaram com uma extensão aberta até aos 4 anos com todos os doentes que permaneceram no estudo tratados com a mesma dose de dutasterida de 0,5 mg. 37% dos doentes que inicialmente tomaram placebo e 40% dos doentes que tomaram dutasterida permaneceram no estudo ao fim de 4 anos. A maioria (71%) dos 2.340 indivíduos incluídos nos estudos de extensão abertos, completaram os 2 anos adicionais de tratamento aberto.

Os parâmetros de eficácia clínica mais importantes foram o Índice de Sintomas da Associação Americana de Urologia (AUA-SI), o fluxo urinário máximo (Qmax) e a incidência de retenção urinária aguda e cirurgia relacionada com a HBP.

O AUA-SI é um questionário de sete itens sobre sintomas relacionados com a HBP, com uma pontuação máxima de 35 pontos. No início dos estudos a pontuação média foi de aproximadamente 17 pontos. Após seis meses, um e dois anos de tratamento, o grupo placebo teve uma melhoria média de 2,5, 2,5 e 2,3 pontos respetivamente, enquanto o grupo tratado com Avodart melhorou 3,2, 3,8 e 4,5 pontos respetivamente. As diferenças entre os grupos foram estatisticamente significativas. A melhoria no AUA-SI, observada durante os primeiros 2 anos de tratamento em dupla-ocultação, foi mantida durante os 2 anos adicionais dos estudos de extensão abertos.

Qmax (Fluxo Urinário Máximo)

O valor basal médio de Qmax para os estudos foi de aproximadamente 10 ml/seg (Qmax normal ≥ 15 ml/seg). Após um e dois anos de tratamento, o fluxo no grupo placebo melhorou, respetivamente em 0,8 e 0,9 ml/seg e 1,7 e 2,0 ml/seg no grupo Avodart. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa desde o Mês 1 até ao Mês 24. O aumento do fluxo urinário máximo, observado durante os primeiros 2 anos de tratamento em dupla-ocultação, foi mantido durante os 2 anos adicionais dos estudos de extensão abertos.

Retenção Urinária Aguda (RUA) e Intervenção Cirúrgica

Após dois anos de tratamento, a incidência de RUA foi de 4,2% no grupo placebo contra 1,8% no grupo Avodart (57% de redução de risco). Esta diferença é estatisticamente significativa e indica que 42 doentes (IC 95% 30-73) necessitam de ser tratados durante dois anos para se evitar um caso de RUA.

A incidência de intervenções cirúrgicas relacionadas com HBP após dois anos foi de 4,1% no grupo placebo e de 2,2% no grupo tratado com Avodart (48% de redução do risco). Esta diferença é estatisticamente significativa e indica que 51 doentes (IC 95% 33-109) necessitam de ser tratados durante dois anos para evitar uma intervenção cirúrgica.

Distribuição capilar

O efeito da dutasterida na distribuição capilar não foi formalmente estudado durante o programa de Fase III, no entanto, os inibidores da 5-alfa-redutase poderão reduzir a perda de cabelo e induzir o crescimento capilar em indivíduos com padrão masculino de perda de cabelo (alopecia androgenética masculina).

Função da Tiroide

A função da tiroide foi avaliada num estudo de um ano em indivíduos saudáveis. Os níveis de tiroxina livre mantiveram-se estáveis durante o tratamento com dutasterida mas os níveis de TSH estiveram ligeiramente aumentados (em 0,4 mcUI/ml) comparativamente ao placebo no final de um ano de tratamento. No entanto, como os níveis de TSH eram variáveis, os valores médios de TSH (1,4-1,9 mcUI/ml) permaneceram dentro dos limites normais (0,5-5/6 mcUI/ml), os níveis de tiroxina livre permaneceram estáveis dentro dos valores normais e semelhantes entre o grupo placebo e o tratado com dutasterida, as variações da TSH não foram consideradas clinicamente significativas. Em todos os estudos clínicos não houve evidência de que a dutasterida afetasse o funcionamento da tiroide.

Neoplasia da mama

Nos ensaios clínicos de 2 anos, correspondendo a 3.374 doentes anos de exposição à dutasterida e na altura do registo para a extensão de 2 anos em ensaio aberto foram notificados 2 casos de cancro da mama masculino em doentes tratados com dutasterida e um caso num doente que recebeu placebo. No estudo clínico CombAT 4 anos e no estudo REDUCE, correspondendo a 17.489 doentes anos de exposição à dutasterida e 5.027 doentes anos de exposição à associação dutasterida e tansulosina, não foram notificados casos de cancro da mama, em nenhum dos grupos de tratamento.

Dois estudos epidemiológicos, de controlo de caso, um realizado numa base de dados de cuidados de saúde dos EUA (n = 339 casos de cancro da mama e n = 6.780 controlos) e outro numa base de dados de cuidados de saúde do Reino Unido (n = 398 casos de cancro da mama e n = 3.930 controlos), mostraram que não existiu aumento no risco de desenvolvimento de cancro da mama masculino com a utilização de 5-IARs (ver secção 4.4). Resultados do primeiro estudo não identificaram uma associação positiva para o cancro da mama masculino (risco relativo para ≥ 1 ano de utilização antes do diagnóstico de cancro da mama em comparação com < 1 ano de utilização:

0,70: IC 95% 0,34, 1,45). No segundo estudo, o rácio de probabilidade estimado para o cancro da mama associado com a utilização de 5-IARs comparado com a não-utilização foi de 1,08: IC 95% 0,62, 1,87).

A relação causal entre a ocorrência de cancro da mama nos homens e o uso prolongado de dutasterida não foi estabelecida.

Efeitos na fertilidade masculina:

Os efeitos de 0,5 mg de dutasterida/dia nas características do sémen foram avaliados em voluntários saudáveis com idades compreendidas entre os 18 e os 52 anos (n = 27 dutasterida, n = 23 placebo) durante 52 semanas de tratamento e 24 semanas de seguimento pós-tratamento. Às 52 semanas, a redução percentual média desde os valores basais na contagem total de espermatozóides, volume do ejaculado e motilidade dos espermatozóides foi de 23%, 26% e 18%, respetivamente, no grupo da dutasterida, quando ajustado às alterações desde os valores basais no grupo placebo. A concentração e morfologia espermáticas não foram afetadas. Após 24 semanas de seguimento, a alteração percentual média na contagem total de espermatozóides no grupo da dutasterida permaneceu 23% inferior ao valor basal. Enquanto os valores médios para todos os valores do sémen, em todos os pontos temporais, permaneceram dentro dos valores normais e não cumpriram os critérios pré-definidos para alteração clínica significativa (30%), dois indivíduos no grupo dutasterida apresentaram reduções na contagem de espermatozóides superiores a 90% do valor basal às 52 semanas, com recuperação parcial às 24 semanas de seguimento. Não se pode excluir a possibilidade de redução da fertilidade masculina.

Acontecimentos adversos cardiovasculares

Num estudo da HBP a 4 anos com dutasterida em associação à tansulosina em 4.844 homens (o estudo CombAT) a incidência do termo composto insuficiência cardíaca no grupo com a associação (14/1.610, 0,9%) foi mais elevada do que em qualquer dos grupos em monoterapia: dutasterida, (4/1.623, 0,2%) e tansulosina, (10/1.611, 0,6%).

Num outro estudo a 4 anos em 8.231 homens com idades entre os 50 a 75 anos, com biópsia prévia negativa para o cancro da próstata e valores basais de PSA entre 2,5 ng/ml e 10,0 ng/ml no caso de homens de 50 a 60 anos de idade, ou 3 ng/ml e 10,0 ng/ml no caso de homens com mais de 60 anos de idade) (o estudo REDUCE), houve uma maior incidência do termo composto insuficiência cardíaca nos indivíduos que tomaram dutasterida 0,5 mg uma vez por dia (30/4.105, 0,7%) em comparação com os indivíduos que tomaram placebo (16/4.126, 0,4%). A análise subsequente do estudo mostrou uma maior incidência do termo composto insuficiência cardíaca nos indivíduos a tomar dutasterida e um antagonista dos recetores alfa1-adrenérgicos concomitantemente (12/1.152, 1,0%), em comparação com os indivíduos a tomar dutasterida e sem bloqueador alfa (18/2.953, 0,6%), placebo e um antagonista dos recetores alfa1-adrenérgicos (1/1.399, < 0,1%), ou placebo e sem antagonista dos recetores alfa1-adrenérgicos (15/2.727, 0,6%).

Numa meta-análise de 12 estudos clínicos aleatorizados, controlados com comparador ou com placebo (n = 18.802) que avaliaram os riscos de desenvolver acontecimentos adversos cardiovasculares da utilização de dutasterida (em comparação com os controlos), não foi encontrado nenhum aumento significativo estatisticamente consistente no risco de insuficiência cardíaca (RR 1,05; IC 95% 0,71, 1,57), enfarte

agudo do miocárdio (RR 1,00; IC 95% 0,77, 1,30) ou acidente vascular cerebral (RR 1,20; IC 95% 0,88, 1,64).

Cancro da próstata e tumores de grau elevado

Numa comparação a 4 anos de placebo e dutasterida em 8.231 homens com idades entre os 50 a 75 anos, com biópsia prévia negativa para o cancro da próstata e valores basais de PSA entre 2,5 ng/ml e 10,0 ng/ml no caso de homens de 50 a 60 anos de idade, ou 3 ng/ml e 10,0 ng/ml no caso de homens com mais de 60 anos de idade) (o estudo REDUCE), 6.706 indivíduos tinham na biópsia por aspiração de próstata (principal protocolo exigido) os dados disponíveis para determinação da pontuação Gleason. Diagnosticaram-se 1.517 indivíduos com cancro da próstata. A maioria dos cancros da próstata biópsia-detetáveis em ambos os grupos de tratamento foram diagnosticados como de baixo grau (Gleason 5-6, 70%).

Houve uma maior incidência de cancros da próstata Gleason 8-10 no grupo da dutasterida (n = 29, 0,9%) em comparação com o grupo placebo (n = 19, 0,6%) (p = 0,15). Nos anos 1-2, o número de indivíduos com cancro Gleason 8-10 foi semelhante no grupo dutasterida (n = 17, 0,5%) e no grupo placebo (n = 18, 0,5%). Nos anos 3-4, foram diagnosticados mais cancros Gleason 8-10 no grupo dutasterida (n = 12, 0,5%) do que no grupo placebo (n = 1, < 0,1%) (p = 0,0035). Não existem dados disponíveis sobre o efeito da dutasterida para além de 4 anos em homens com risco de cancro da próstata. A percentagem de indivíduos diagnosticados com cancro Gleason 8-10 foi consistente ao longo dos períodos de tempo do estudo (Anos 1-2 e Anos 3-4) no grupo dutasterida (0,5% em cada período de tempo), enquanto que no grupo placebo, a percentagem de indivíduos diagnosticados com cancro Gleason 8-10 foi menor durante os 3-4 anos do que nos anos 1-2 (< 0,1% versus 0,5%, respetivamente) (ver secção 4.4). Não houve diferença na incidência de cancro Gleason 7-10 (p = 0,81).

O estudo de acompanhamento adicional de 2 anos do ensaio REDUCE não identificou quaisquer casos novos de cancro da próstata de Gleason 8 – 10.

Num estudo da HBP a 4 anos (CombAT), cujo protocolo não exigia biópsias e todos os diagnósticos de cancro da próstata foram baseados em biópsias justificadas, as taxas de cancro Gleason 8-10 foram (n = 8, 0,5%) para a dutasterida, (n = 11, 0,7%) para a tansulosina e (n = 5, 0,3%) para a terapêutica de associação.

Quatro estudos epidemiológicos diferentes baseados na população (dois dos quais se basearam numa população total de 174.895, um numa população de 13.892 e um numa população de 38.058) mostraram que a utilização de inibidores da 5-alfa redutase não está associada à ocorrência de cancro da próstata de alto grau, ou ao cancro da próstata ou à mortalidade em geral.

A relação entre a dutasterida e o cancro da próstata de grau elevado não é clara.

Efeitos na função sexual:

Os efeitos do Combodart na função sexual foram avaliados num estudo de dupla ocultação e controlado por placebo, em homens sexualmente ativos com HBP (n = 243 Combodart, n = 246 placebo). Observou-se uma maior redução (agravamento/piora) estatísticamente significativa (p < 0,001) no Questionário de Saúde Sexual Masculina (QSSM) aos 12 meses no grupo com a associação. A redução estava principalmente

relacionada com o agravamento da ejaculação e da satisfação em geral do que com a ereção. Estes efeitos não afetaram a perceção dos participantes do estudo relativamente ao Combodart, que foi avaliado com maior satisfação estatísticamente significtiva ao longo dos 12 meses, comparativamente ao placebo ($p < 0,05$). Neste estudo, os eventos sexuais adversos ocorreram durante os 12 meses de tratamento e, aproximadamente, metade deles foram resolvidos dentro de 6 meses após o tratamento.

A associação dutasterida-tansulosina e a dutasterida em monoterapia são conhecidas por causar efeitos adversos na função sexual (ver secção 4.8).

Como verificado noutros ensaios clínicos, incluindo CombAT e REDUCE, a incidência de efeitos adversos relacionados com a função sexual diminui ao longo do tempo com a continuação da terapêutica.

Tansulosina

A tansulosina aumenta a taxa máxima de fluxo urinário. Alivia a obstrução por relaxamento do músculo liso prostático e uretral, melhorando os sintomas de esvaziamento. Melhora também os sintomas de armazenamento nos quais a instabilidade da bexiga tem um papel importante. Estes efeitos nos sintomas de armazenamento e esvaziamento também se mantêm durante a terapêutica a longo prazo, pelo que a necessidade cirurgia e cateterismo é significativamente adiada.
Os antagonistas dos recetores alfa1-adrenérgicos podem reduzir a pressão arterial através da diminuição da resistência periférica. Não foi observada redução clinicamente significativa na pressão arterial, durante os estudos com tansulosina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Foi demonstrada bioequivalência entre a dutasterida-tansulosina e a administração concomitante com cápsulas de dutasterida e tansulosina em separado.

O estudo de bioequivalência de dose única foi realizado em jejum e no período pós-prandial. Foi observada uma redução de 30% na Cmax do componente tansulosina da associação dutasterida-tansulosina no período pós-prandial comparado com o jejum. Os alimentos não tiveram qualquer efeito na AUC da tansulosina.

<u>Absorção</u>

Dutasterida
O tempo necessário para atingir o pico de concentração sérica após administração oral de uma dose única de 0,5 mg de dutasterida é de 1 a 3 horas. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 60%. A biodisponibilidade da dutasterida não é afetada pelos alimentos.

Tansulosina
A tansulosina é absorvida ao nível do intestino e a sua biodisponibilidade é quase completa. Tanto a taxa como a extensão da absorção da tansulosina são reduzidas quando tomada nos 30 minutos após uma refeição. A uniformidade da absorção pode ser assegurada pelo doente tomando sempre Combodart após a mesma refeição. A tansulosina apresenta exposição plasmática proporcional à dose.

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em aproximadamente seis horas após uma dose única de tansulosina tomada após uma refeição completa, sendo o estado estacionário atingido ao 5º dia de doses múltiplas, quando a Cmax média nos doentes é cerca de dois terços mais elevada do que a atingida após uma dose única. Apesar de este facto ter sido observado apenas em doentes idosos, também se espera o mesmo resultado em doentes mais jovens.

Distribuição

Dutasterida
A dutasterida tem um grande volume de distribuição (300 a 500 l) e uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (>99,5%). Após administração diária, as concentrações séricas da dutasterida atingem 65% da concentração do estado estacionário após 1 mês e aproximadamente 90% após 3 meses.
As concentrações séricas em estado estacionário (Css) de aproximadamente 40 ng/ml são atingidas após 6 meses de tratamento com doses diárias de 0,5 mg. A distribuição da dutasterida do soro para o sémen é em média de 11,5%.

Tansulosina
Em seres humanos, a tansulosina liga-se em cerca de 99% às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é pequeno (cerca de 0,2 l/kg).

Biotransformação

Dutasterida
A dutasterida é extensamente metabolizada in vivo. A dutasterida é metabolizada in vitro pelo citocromo P450 3A4 e 3A5 em três metabolitos monohidroxilados e um metabolito dihidroxilado.

Após administração oral de 0,5 mg/dia de dutasterida até ao estado estacionário, 1,0% a 15,4% (5,4% de valor médio) da dose administrada é excretada como dutasterida inalterada nas fezes. O restante é excretado nas fezes na forma de 4 metabolitos principais, compreendendo cada um 39%, 21%, 7% e 7% de material relacionado com o fármaco e 6 metabolitos secundários (menos de 5% cada). Apenas vestígios de dutasterida inalterada (menos de 0,1% da dose) são detetados na urina humana.

Tansulosina
Não existe bioconversão enantiomérica de cloridrato de tansulosina [isómero R(-)] para o isómero S(+) em humanos. O cloridrato de tansulosina é extensamente metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 no fígado e menos de 10% da dose é excretada na urina inalterada. No entanto, não foi estabelecido o perfil farmacocinético dos metabolitos no ser humano. Os resultados in vitro indicam que o CYP3A4 e o CYP2D6 estão envolvidos no metabolismo da tansulosina tal como uma participação menor de outras isoenzimas CYP. A inibição de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos poderá originar exposição aumentada à tansulosina (ver secção 4.4 e 4.5). Os metabolitos do cloridrato de tansulosina são sujeitos a conjugação extensiva para glucoronido ou sulfato antes da excreção renal.

Eliminação

Dutasterida
A eliminação da dutasterida é dose dependente e o processo pode ser descrito por duas vias de eliminação paralelas, uma saturável a concentrações clínicas significativas e a outra não saturável.
Em concentrações séricas baixas (menores que 3 ng/ml), a dutasterida é rapidamente eliminada por ambas as vias de eliminação, dose dependente e dose independente. Doses únicas ≤ 5 mg apresentaram uma eliminação rápida e um tempo de semivida curto de 3 a 9 dias.

Em concentrações terapêuticas, após administração repetida de 0,5 mg/dia, a via de eliminação linear mais lenta é a dominante e o tempo de semivida é de aproximadamente 3 a 5 semanas.

Tansulosina
A tansulosina e os seus metabolitos são excretados principalmente na urina com cerca de 9% da dose estando presente na forma de substância ativa inalterada.

Após administração intravenosa ou oral da formulação de libertação imediata, a semivida de eliminação da tansulosina no plasma varia de 5 a 7 horas. Devido à farmacocinética de absorção de taxa-controlada com as cápsulas de libertação modificada, a semivida de eliminação aparente da tansulosina quando tomada após a refeição é aproximadamente 10 horas e de aproximadamente 13 horas no estado estacionário.

Idosos

Dutasterida
As propriedades farmacocinéticas da dutasterida foram estudadas em 36 indivíduos saudáveis com idades entre 24 e 87 anos, após administração de dose única de 5 mg de dutasterida. Não se observou influência significativa da idade na exposição à dutasterida, mas o tempo de semivida foi mais curto em indivíduos de idade inferior a 50 anos. O tempo de semivida não foi estatisticamente diferente comparando o grupo com idades entre 50-69 anos e o grupo de idade superior a 70 anos.

Tansulosina
Um estudo cruzado de comparação da exposição global do cloridrato de tansulosina (AUC) e semivida indica que a disposição farmacocinética do cloridrato de tansulosina poderá ser ligeiramente prolongada nos homens idosos comparado com voluntários jovens e saudáveis. A depuração intrínseca é independente da ligação do cloridrato de tansulosina à AAG, mas diminui com a idade, resultando numa exposição global 40% mais elevada (AUC) em indivíduos com idades entre 55 e 75 anos comparado com indivíduos com idade entre 20 e 32 anos.

Compromisso renal

Dutasterida
Não foram estudados os efeitos do compromisso renal na farmacocinética da dutasterida. No entanto, no estado estacionário, menos de 0,1% de uma dose de 0,5 mg de dutasterida é recuperada na urina, assim, não é esperado um aumento clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas da dutasterida em doentes insuficientes renais (ver secção 4.2).

Tansulosina
A farmacocinética do cloridrato de tansulosina foi comparada em 6 indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado (30 ≤ CLcr < 70 mL/min/1,73 m2) ou moderado a grave (10 ≤ CLcr < 30 mL/min/1,73 m2) e em 6 indivíduos saudáveis (CLcr > 90 mL/min/1,73 m2). Enquanto que foi observada uma alteração na concentração plasmática global do cloridrato de tansulosina em resultado da ligação alterada à AAG, a concentração de cloridrato de tansulosina livre (ativo), tal como a depuração intrínseca, permaneceram relativamente constantes. Assim, os doentes com compromisso renal não requerem um ajustamento da dose do cloridrato de tansulosina cápsulas. No entanto, não foram estudados os doentes com doença renal terminal (CLcr < 10 mL/min/1,73 m2).

Compromisso hepático

Dutasterida
Não foram estudados os efeitos do compromisso hepático na farmacocinética da dutasterida (ver secção 4.3). Devido ao facto da dutasterida ser eliminada principalmente por via metabólica, é esperado que os níveis plasmáticos da dutasterida estejam elevados nestes doentes e que o tempo de semivida da dutasterida seja prolongado (ver secção 4.2 e secção 4.4).

Tansulosina
A farmacocinética do cloridrato de tansulosina foi comparada em 8 indivíduos com compromisso hepático moderado (classificação Child-Pugh's: Grau A e B) e 8 indivíduos saudáveis. Enquanto que foi observada uma alteração na concentração plasmática global do cloridrato de tansulosina em resultado da ligação alterada à AAG, a concentração de cloridrato de tansulosina livre (ativo) não alterou significativamente com uma pequena alteração (32%) na depuração intrínseca do cloridrato de tansulosina livre. Assim, os doentes com compromisso hepático moderado não requerem um ajuste da dose do cloridrato de tansulosina. O cloridrato de tansulosina não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos pré-clínicos com Combodart. A dutasterida e o cloridrato de tansulosina individualmente foram extensamente avaliados em testes de toxicidade animal e os resultados foram consistentes com as ações farmacológicas conhecidas dos inibidores da 5-alfa-redutase e antagonistas dos recetores alfa1-adrenérgicos. As informações seguintes refletem a informação disponível para os componentes individuais.

Dutasterida

Os estudos atuais de toxicidade geral, genotoxicidade e carcinogenicidade não demonstraram riscos específicos para o ser humano.

Os estudos de toxicidade reprodutora em ratos machos mostraram uma diminuição do peso da próstata e vesículas seminais, diminuição da secreção das glândulas genitais acessórias e redução nos índices de fertilidade (causada pelo efeito farmacológico da dutasterida). Não é conhecida a relevância clínica destes achados.

Como com outros inibidores da 5-alfa-redutase, observou-se feminização dos fetos macho de ratos e coelhos quando a dutasterida foi administrada durante a gestação. Foi encontrada dutasterida no sangue de ratos fêmea após acasalamento com machos tratados com dutasterida. Quando a dutasterida foi administrada durante a gestação de primatas, não ocorreu feminização dos fetos macho a concentrações sanguíneas suficientes para ultrapassar aquelas que poderão ocorrer por via do sémen humano. Não é provável que os fetos machos possam ser adversamente afetados após transferência seminal da dutasterida.

Tansulosina

Os estudos de toxicidade geral ou genotoxicidade não mostraram qualquer risco particular para o ser humano para além daqueles relacionados com as propriedades farmacológicas da tansulosina.

Nos estudos de carcinogenicidade em ratos e murganhos, o cloridrato de tansulosina promoveu um aumento da incidência de alterações proliferativas nas glândulas mamárias de fêmeas. Estas descobertas, provavelmente mediadas pela hiperprolactinemia e que ocorreram apenas em doses elevadas, são consideradas clinicamente insignificantes.

Doses elevadas de cloridrato de tansulosina provocaram uma redução reversível na fertilidade em ratos macho, considerada possivelmente devida a alterações no conteúdo do sémen ou alterações na ejaculação. Não foram avaliados os efeitos da tansulosina na contagem ou função do esperma.

A administração de cloridrato de tansulosina a ratos e coelhos fêmea grávidas em doses superiores às terapêuticas não mostrou evidência de danos no feto.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cápsula:

- Hipromelose
- Carragenina (E407)
- Cloreto de potássio
- Dióxido de titânio (E171)
- Óxido de ferro vermelho (E172)
- Amarelo de sunset (E110)
- Cêra de carnaúba
- Amido de milho

Conteúdo da cápsula mole de Dutasterida:

- Mono- e diglicéridos de ácido caprílico/cáprico
- Butil-hidroxitolueno (E321)

Cápsula mole:

- Gelatina
- Glicerol
- Dióxido de titânio (E171)
- Óxido de ferro amarelo (E172)

Triglicéridos de cadeia média
Lecitina (pode conter óleo de soja)

Pellets de Tansulosina:
Celulose microcristalina
Dispersão 30% de copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo 1:1 (contendo também polissorbato 80 e laurilsulfato de sódio)
Talco
Trietil citrato

Tintas pretas (SW-9010 ou SW-9008):
Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro preto (E172)
Hidróxido de potássio (apenas na tinta preta SW-9008)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos brancos de polietileno de alta densidade (HDPE) com sistema de fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças revestida a polietileno e com película selada por calor:
7 cápsulas em frasco de 40 ml
30 cápsulas em frasco de 100 ml
90 cápsulas em frasco de 200 ml
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A dutasterida é absorvida pela pele, pelo que o contacto com cápsulas danificadas que libertem o seu conteúdo deve ser evitado. Se existir contacto com cápsulas danificadas, a área de contacto deverá ser imediatamente lavada com água e sabão (ver secção 4.4).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3

Arquiparque – Miraflores
1495-131 Algés

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5286562 – 7 cápsulas, 40 ml, 0,5 mg / 0,4 mg, frasco de HDPE
N.º de registo: 5286570 – 30 cápsulas, 100 ml, 0,5 mg / 0,4 mg, frasco de HDPE

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de abril de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13 de abril de 2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet do INFARMED I.P. http://www.infarmed.pt