

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### GOTELY-DUO 0,5/0,4 CÁPSULAS (CÁPSULAS Y GRÁNULOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO) DE LIBERACIÓN PROLONGADA

#### FÓRMULA:

##### *Cada Cápsula Dura, contiene:*

- Cápsula interna conteniendo solución de dutasterida:  
Dutasterida 0,500 mg

Excipientes: Butilhidroxitolueno, Monoglicéridos y Diglicéridos.

Composición de la capsula interna:

Tapa y cuerpo amarillo opaco: Polisorbato 80, dióxido de titanio, óxido de hierro, gelatina, banda de sellado roja, colorante FD&C rojo N°40.

- Cápsula interna conteniendo microgránulos de Tamsulosina conteniendo:  
Tamsulosina clorhidrato 0,400 mg

Excipientes: gránulos de sacarosa, almidón de maíz, povidona, copolímero de ácido metacrílico RS100, copolímero de ácido metacrílico RL100, copolímero de ácido metacrílico L100-55, triglicéridos de cadena media, estearato de magnesio, talco.

Composición de la capsula externa:

Tapa y cuerpo azul-celeste opaco: Hipromelosa, dióxido de titanio y colorante FD&C azul N°1.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Drogas utilizadas en la hipertrofia prostática benigna. Inhibidor de la testosterona-5-alfa reductasa + antagonista de los receptores alfa adrenérgicos.

Página 1 de 22

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°4182/17 para el producto REG. ISP N° F-23252/21.

CL--2300856

Código ATC: G04CA52

## **INDICACIONES:**

Tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna en hombres con una próstata aumentada.

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

Dutasterida–Tamsulosina es una combinación de dos medicamentos: dutasterida, un inhibidor dual de la 5  $\alpha$ -reductasa (5 ARI) y tamsulosina clorhidrato, un antagonista de los adrenoreceptores  $\alpha_{1a}$  y  $\alpha_{1d}$ . Estos medicamentos tienen mecanismos de acción complementarios que mejoran rápidamente los síntomas, el flujo urinario y reducen el riesgo de retención aguda de orina (RAO) y la necesidad de cirugía relacionada con la HBP.

Dutasterida inhibe tanto las isoenzimas 5  $\alpha$ -reductasas de tipo 1 como las de tipo 2, responsables de la conversión de testosterona a 5  $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT). DHT es el principal andrógeno responsable del crecimiento y desarrollo de la HBP. La tamsulosina inhibe los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1a}$  y  $\alpha_{1d}$  en el músculo liso del estroma prostático y el cuello de la vejiga. Aproximadamente el 75% de los receptores  $\alpha_1$  en la próstata son del subtipo  $\alpha_{1a}$ .

## **FARMACOCINÉTICA:**

Se ha demostrado que existe bioequivalencia entre dutasterida-tamsulosina y la administración concomitante de dutasterida y tamsulosina por separado.

### ***Absorción:***

#### *Dutasterida*

Tras la administración oral de una dosis única de dutasterida 0,5 mg, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas de dutasterida es de 1 a 3

horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60%. La biodisponibilidad de dutasterida no está afectada por los alimentos.

### Tamsulosina

Tamsulosina se absorbe en el intestino y su biodisponibilidad es casi completa. Tanto la velocidad como el grado de absorción de la tamsulosina se reducen cuando se toma dentro de los 30 minutos siguientes a la comida. La uniformidad de la absorción puede ser promovida por el paciente tomando Dutasterida–Tamsulosina siempre después de la misma comida (desayuno, almuerzo, merienda o cena). Tamsulosina muestra una exposición de plasma proporcional a la dosis.

Los niveles en plasma de tamsulosina alcanzan su máximo unas 6 horas después de una dosis única de tamsulosina en estado postprandial. El estado de equilibrio estacionario se alcanza cinco días después de recibir dosis múltiples y la  $C_{max}$  en pacientes es de alrededor de 2/3 partes superior a la que se obtiene después de una dosis única. Si bien esta observación se realizó en pacientes de edad avanzada, el mismo hallazgo cabría esperar también entre personas jóvenes.

### ***Distribución:***

#### Dutasterida

Dutasterida tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 L) y se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas (>99,5%). Tras dosificación diaria, las concentraciones séricas de dutasterida alcanzan el 65% de la concentración en el estado de equilibrio después de 1 mes y aproximadamente el 90% después de 3 meses.

Se alcanzan concentraciones séricas en el estado de equilibrio ( $C_{ss}$ ) de aproximadamente 40 ng/ml después de 6 meses de dosificación de 0,5 mg una vez al día. El promedio del coeficiente de partición de dutasterida del suero en semen fue del 11,5%.

### Tamsulosina

En hombres, la tamsulosina se une aproximadamente en un 99% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es pequeño (aprox. 0,2 L/Kg).

### **Metabolismo:**

#### Dutasterida

Dutasterida es ampliamente metabolizada *in vivo*. *In vitro*, dutasterida es metabolizada por el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado.

Tras la dosificación oral de dutasterida (0,5 mg/día) hasta alcanzar el estado de equilibrio, del 1,0% al 15,4% (media de 5,4%) de la dosis administrada se excreta como dutasterida sin modificar en heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden cada uno el 39%, 21%, 7% y 7% del material relacionado con el fármaco y 6 metabolitos secundarios (menos del 5% cada uno). Sólo se detectan trazas de dutasterida sin modificar (menos del 0,1% de la dosis) en orina humana.

#### Tamsulosina

No hay bioconversión enantiomérica de tamsulosina clorhidrato [isómero R (-)] al isómero S (+) en humanos. Tamsulosina clorhidrato se metaboliza ampliamente por las enzimas del citocromo P450 en el hígado y menos del 10% de la dosis se excreta inalterado en la orina. Sin embargo, el perfil farmacocinético de los metabolitos en humanos no ha sido establecido. Los resultados *in vitro* indican que CYP3A4 y CYP2D6 están implicadas en el metabolismo de la tamsulosina, al igual que otras isoenzimas CYP que participan de forma minoritaria.

La inhibición de enzimas del metabolismo hepático de drogas puede conducir a una mayor exposición a tamsulosina. Los metabolitos de tamsulosina clorhidrato sufren conjugación extensa con glucurónido o sulfato antes de la excreción renal.

## ***Eliminación:***

### **Dutasterida**

La eliminación de dutasterida es dosis dependiente y el proceso parece realizarse por dos vías de eliminación paralelas, una que es saturable en las concentraciones clínicamente relevantes y una que no es saturable.

A concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/mL), dutasterida es aclarado rápidamente tanto por la vía de eliminación dependiente de la concentración como por la vía de eliminación independiente de la concentración. Dosis únicas de 5 mg o menos evidencian un aclaramiento rápido y una vida media corta de 3 a 9 días.

A concentraciones terapéuticas, tras dosificación repetida de 0,5 mg/día, la vía de eliminación más lenta y lineal es la dominante y la vida media es de aproximadamente 3-5 semanas.

### **Tamsulosina**

Tamsulosina y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina, apareciendo alrededor de un 9% de la dosis de forma inalterada.

Tras la administración intravenosa u oral de una formulación de liberación inmediata, la vida media de eliminación de la tamsulosina en el plasma se encuentra entre las 5 y 7 horas. Debido a la farmacocinética de la velocidad controlada de absorción con tamsulosina en cápsulas de liberación prolongada, la vida media de eliminación aparente de la tamsulosina en el estado de saciedad es de aproximadamente 10 horas y en el estado estacionario es de aproximadamente 13 horas.

## ***Ancianos:***

### **Dutasterida**

No se observa ninguna influencia significativa de la edad sobre la exposición a dutasterida, pero la vida media es más corta en hombres de menos de 50 años

de edad. La vida media no es estadísticamente diferente al comparar grupos de 50-69 años con grupos de mayores de 70 años.

### Tamsulosina

La disposición farmacocinética de tamsulosina clorhidrato puede ser algo más prolongada en los hombres de edad avanzada en comparación con voluntarios varones, jóvenes y sanos.

El aclaramiento intrínseco es independiente de que tamsulosina clorhidrato se una a la glicoproteína ácida A1 (GAA), pero disminuye con la edad, dando como resultado una exposición global (AUC) un 40% más elevada en sujetos de edades comprendidas entre los 55 y 75 años en comparación con sujetos de edades entre los 20 y 32 años.

### **Insuficiencia renal:**

#### Dutasterida

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasterida. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg en el estado de equilibrio de dutasterida se recupera en orina humana, así que no se anticipa ningún aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasterida para los pacientes con insuficiencia renal.

#### Tamsulosina

Se ha comparado la farmacocinética de tamsulosina clorhidrato en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada ( $30 \leq \text{ClCr} < 70 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) o moderada-grave ( $10 \leq \text{ClCr} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) y sujetos normales ( $\text{ClCr} > 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ). Si bien como resultado de una alteración en la unión a la GAA se observó un cambio en la concentración plasmática total de tamsulosina clorhidrato, la concentración libre (activa) de tamsulosina clorhidrato, así como el aclaramiento intrínseco, permanecieron relativamente constantes. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal no requieren un ajuste en la dosis de tamsulosina clorhidrato. Sin embargo, los pacientes con enfermedad renal terminal ( $\text{ClCr} < 10 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) no han sido estudiados.

### ***Insuficiencia hepática:***

#### **Dutasterida**

No se ha estudiado el efecto en la farmacocinética de dutasterida en la insuficiencia hepática. Como dutasterida se elimina principalmente a través del metabolismo se espera que las concentraciones plasmáticas de dutasterida sean elevadas en estos pacientes y la vida media de dutasterida se prolongue.

#### **Tamsulosina**

La farmacocinética de tamsulosina clorhidrato ha sido comparada en pacientes con disfunción hepática moderada (clasificación de Child-Pugh: Grados A y B) y sujetos normales. Si bien como resultado de una alteración en la unión a la GAA se observó un cambio en la concentración plasmática total de tamsulosina clorhidrato, la concentración libre (activa) de tamsulosina clorhidrato no cambia significativamente, presentando un cambio modesto (32%) en el aclaramiento intrínseco de tamsulosina clorhidrato libre. Por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática moderada no requieren un ajuste de la dosis. Tamsulosina clorhidrato no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

## **POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### ***Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada):***

La dosis recomendada de Dutasterida–Tamsulosina es de una cápsula (0,5 mg/0,4 mg) por día, administrada por vía oral aproximadamente 30 minutos después de la misma comida cada día (desayuno, almuerzo, merienda o cena).

Las cápsulas deben tragarse enteras y no masticarse o abrirse. El contacto con el contenido incluido dentro de la cápsula dura puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea.

Cuando se considere apropiado, Dutasterida–Tamsulosina puede ser administrado para sustituir la terapia concomitante de dutasterida y tamsulosina clorhidrato para simplificar el tratamiento.

Cuando sea apropiado clínicamente, puede considerarse el cambio directo de dutasterida o tamsulosina clorhidrato como monoterapia por Dutasterida–Tamsulosina.

***Insuficiencia renal:***

No se ha estudiado el efecto que puede ejercer la insuficiencia renal en la farmacocinética de Dutasterida–Tamsulosina.

No se prevé que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

***Insuficiencia hepática:***

No se ha estudiado el efecto que pueda ejercer la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida-tamsulosina por lo que se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La utilización de Dutasterida – Tamsulosina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**CONTRAINDICACIONES:**

***Dutasterida–Tamsulosina está contraindicado en:***

- Mujeres, niños y adolescentes menores de 18 años.
- Pacientes con hipersensibilidad a Dutasterida, a otros inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa, a Tamsulosina (incluyendo angioedema producido por tamsulosina), o alguno de los excipientes.
- Pacientes con historial médico de hipotensión ortostática.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

Dutasterida–Tamsulosina debe prescribirse tras una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio debido a un posible incremento del riesgo de reacciones adversas (incluyendo insuficiencia cardíaca) y tras haber tenido en cuenta otras opciones de tratamiento, incluidas las monoterapias.

***Insuficiencia cardiaca:***

En estudios clínicos, la incidencia de insuficiencia cardiaca (término compuesto de acontecimientos notificados principalmente como insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mayor entre los sujetos que tomaban la combinación de dutasterida y un antagonista de adrenoreceptores  $\alpha_1$ , principalmente tamsulosina, que entre los sujetos que no tomaban la combinación. La incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja (1%) y variable.

***Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA) y detección de cáncer de próstata:***

En los pacientes con HBP debe realizarse un tacto rectal, así como otros métodos de evaluación de cáncer de próstata u otras enfermedades que puedan causar los mismos síntomas que la HBP antes de iniciar tratamiento con Dutasterida–Tamsulosina y posteriormente de forma periódica.

En los pacientes bajo tratamiento con Dutasterida–Tamsulosina, se debe establecer un nuevo PSA basal tras 6 meses de tratamiento. Posteriormente, y de forma regular, se recomienda monitorizar los valores de PSA. Cualquier aumento confirmado del nivel más bajo de PSA durante el tratamiento con Dutasterida–Tamsulosina, podría indicar la presencia de cáncer de próstata (particularmente tumores de alto grado) o la posibilidad de un incumplimiento del tratamiento con Dutasterida–Tamsulosina, y se debe evaluar cuidadosamente, incluso si los valores se encuentran dentro del rango de la normalidad en hombres que no se encuentren en tratamiento con inhibidores del enzima 5 $\alpha$ -reductasa. Para la interpretación del valor del PSA en pacientes en tratamiento con dutasterida, se deben intentar conseguir valores de PSA anteriores para poder compararlos.

El tratamiento con Dutasterida–Tamsulosina no interfiere en el uso del PSA como herramienta de apoyo en el diagnóstico del cáncer de próstata una vez que se ha establecido un nuevo nivel basal.

Los niveles totales de PSA en suero vuelven al estado basal en el plazo de 6 meses desde la suspensión del tratamiento. La razón entre el PSA libre y el total permanece constante incluso bajo influencia de GOTELE DUO. Si los médicos

eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en hombres en tratamiento con GOTELY DUO, no parece necesario realizar ningún ajuste en su valor.

***Cáncer de próstata y tumores de alto grado:***

Los resultados de un estudio clínico realizado en hombres con riesgo aumentado de sufrir cáncer de próstata revelaron una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores de la escala de Gleason de 8 a 10 en el grupo tratado con dutasterida, frente al grupo tratado con placebo. La relación entre dutasterida y los tumores de alto grado no está clara. Se debe examinar a los pacientes en tratamiento con Dutasterida–Tamsulosina forma regular, incluyendo análisis del PSA para identificar riesgos de cáncer de próstata.

***Insuficiencia renal:***

El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min) debe realizarse con precaución, ya que no se han realizado estudios en esta población de pacientes.

***Hipotensión Ortostática:***

Al igual que con otros antagonistas de receptores  $\alpha_1$ , durante el tratamiento con tamsulosina se puede producir una disminución en la presión arterial, a consecuencia de lo cual, raramente, puede producirse un síncope. Se debe advertir a los pacientes que comiencen el tratamiento con Dutasterida – Tamsulosina, ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) deben sentarse o recostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Con el fin de minimizar la posibilidad de desarrollar hipotensión postural, el paciente en tratamiento con antagonistas de receptores  $\alpha_1$  debe estar hemodinámicamente estable antes de comenzar a utilizar inhibidores del enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

***Hipotensión Sintomática:***

Se recomienda tener precaución cuando se administren agentes  $\alpha$ -bloqueantes, como la tamsulosina, en combinación con inhibidores de PDE5

(por ejemplo; sildenafil, tadalafil, vardenafil). Tanto los antagonistas de receptores  $\alpha_1$  como los inhibidores de PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. Es posible que el uso concomitante de estos dos tipos de medicamentos pueda causar hipotensión sintomática.

***Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio:***

En algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con tamsulosina, se ha observado durante la cirugía de cataratas, el "Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio" (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña). IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la operación. No se recomienda el inicio del tratamiento con Dutasterida–Tamsulosina en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas.

Durante la evaluación pre-operatoria, los cirujanos y equipos de oftalmólogos deberían considerar si los pacientes programados para someterse a cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con GOTELY DUO, con el fin de asegurar que se tomarán las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía.

La interrupción del tratamiento con tamsulosina 1-2 semanas previas a una cirugía de cataratas se considera de ayuda de manera anecdótica, pero el beneficio y la duración de la interrupción del tratamiento previo a una cirugía de cataratas todavía no se ha establecido.

***Cápsulas rotas:***

Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con cápsulas rotas de Dutasterida–Tamsulosina. Si se produce el contacto con cápsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón.

***Insuficiencia hepática:***

El uso de Dutasterida–Tamsulosina no se ha estudiado en pacientes con alteraciones hepáticas. Se debe tener cuidado en la administración de Dutasterida–Tamsulosina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

***Cáncer de mama:***

Se han notificado casos de cáncer de mama en hombres que tomaban dutasterida. Los médicos deben instruir a sus pacientes para que, ante cualquier cambio en el tejido mamario, como masas o secreción del pezón, se lo comuniquen de inmediato. En la actualidad no está claro si existe una relación causal entre la aparición de cáncer de mama en hombres y el uso de dutasterida a largo plazo.

***Fertilidad:***

Se ha notificado que dutasterida afecta a las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de espermatozoide) de hombres sanos.

No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina. No se han evaluado los efectos de la tamsulosina clorhidrato en el recuento de espermatozoides o en la función del espermatozoide.

**INTERACCIONES:**

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con Dutasterida–Tamsulosina. La siguiente información recoge los datos disponibles para los componentes por separado.

***Dutasterida:***

Dutasterida se elimina fundamentalmente en forma de metabolitos. Los estudios *in vitro* indican que su metabolismo está catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se ha realizado ningún estudio formal sobre la interacción con inhibidores potentes del CYP3A4. Sin embargo, en un estudio farmacocinético poblacional, las concentraciones de dutasterida en suero fueron una media de 1,6 a 1,8 veces superior, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados del CYP3A4 e inhibidores de la glucoproteína P) frente a otros pacientes.

La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 (ej., ritonavir, indinavir, nefazodona,

itraconazol, ketoconazol administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones de dutasterida en suero. No es probable que se produzca una inhibición adicional de la 5  $\alpha$ -reductasa durante exposiciones crecientes de dutasterida. Sin embargo, se puede considerar la posibilidad de reducir la frecuencia de dosificación de dutasterida si se observan efectos adversos. Debe tenerse en cuenta que, en el caso de inhibición enzimática, la larga vida media puede prolongarse más y puede llevar más de 6 meses de tratamiento concomitante alcanzar un nuevo estado de equilibrio.

La administración de colestiramina una hora antes de una dosis única de dutasterida no afectó a la farmacocinética de dutasterida.

En un estudio en hombres sanos, dutasterida no afectó a la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Además, en ese estudio no se observó evidencia de interacción farmacodinámica alguna.

Dutasterida no tiene ningún efecto en la farmacocinética de warfarina o de digoxina. Esto indica que dutasterida no induce/inhíbe al CYP2C9 o al transportador de glucoproteína P. Los estudios de interacción *in vitro* indican que dutasterida no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

#### **Tamsulosina:**

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato con medicamentos que pueden producir una disminución de la presión arterial, incluyendo anestésicos u otros bloqueantes  $\alpha_1$  adrenérgicos podría causar un aumento de los efectos hipotensores. Dutasterida – Tamsulosina no debería utilizarse en combinación con otros bloqueantes  $\alpha_1$  adrenérgicos.

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato y ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la  $C_{max}$  y el AUC (área bajo la curva) de tamsulosina clorhidrato por un factor de 2,2 y 2,8 respectivamente. La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato y paroxetina (un inhibidor potente de CYP2D6) produjo un aumento de la  $C_{max}$  y el AUC de tamsulosina clorhidrato por un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente.

Cuando tamsulosina clorhidrato se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4, es de esperar un incremento similar en la exposición a tamsulosina clorhidrato en metabolizadores lentos del CYP2D6 en comparación con metabolizadores extensivos de CYP2D6. Los efectos de la coadministración de inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6 con tamsulosina clorhidrato no se han evaluado clínicamente, sin embargo, existe la posibilidad de un aumento significativo en la exposición a tamsulosina.

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato y cimetidina produce un descenso en el aclaramiento (26%) y un aumento en el AUC (área bajo la curva) (44%) de tamsulosina clorhidrato. Se debe tener especial precaución cuando se administre Dutasterida–Tamsulosina en combinación con cimetidina.

No se ha realizado un estudio de interacción definitivo entre tamsulosina clorhidrato y warfarina. Los resultados de estudios limitados *in vitro* e *in vivo* no son concluyentes. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina pueden aumentar la velocidad de eliminación de la tamsulosina. La administración concomitante de warfarina y tamsulosina clorhidrato debe realizarse con precaución.

No se han descrito interacciones en la administración simultánea de tamsulosina clorhidrato con atenolol, enalapril, nifedipina o teofilina. El uso concomitante con furosemida causa una caída en los niveles plasmáticos de tamsulosina, pero como los niveles permanecen en los rangos normales, la posología no necesita ser ajustada.

*In vitro*, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano, no se ve modificada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida y simvastatina.

Tampoco la tamsulosina modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona.

## **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:**

No se han realizado estudios preclínicos con GOTELY DUO. Tanto dutasterida como tamsulosina clorhidrato han sido ampliamente evaluados en ensayos de toxicidad animal y los resultados obtenidos fueron consistentes con las acciones farmacológicas conocidas de los inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa y bloqueantes alfa-adrenérgicos. A continuación, se presenta la información disponible sobre los componentes por separado.

### ***Dutasterida:***

Los estudios actuales de toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad no mostraron ningún riesgo particular para los humanos.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratas macho han mostrado una disminución del peso de la próstata y de las vesículas seminales, disminución de la secreción de las glándulas genitales accesorias y reducción de los índices de fertilidad (provocadas por el efecto farmacológico de dutasterida). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Como con otros inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa, se ha observado feminización de los fetos macho en ratas y conejos cuando se administró dutasterida durante la gestación. Se ha encontrado dutasterida en sangre de ratas hembra después de la cópula con machos tratados con dutasterida. Cuando se administró dutasterida a primates durante la gestación, no se observó feminización de los fetos macho durante exposiciones a niveles en sangre suficientemente superiores a los niveles esperados en semen humano. Es improbable que los fetos macho se vean negativamente afectados por una transferencia seminal de dutasterida.

### ***Tamsulosina:***

Los estudios de toxicidad general y genotoxicidad no mostraron ningún riesgo particular para los seres humanos diferente a los relacionados con las propiedades farmacológicas de tamsulosina.

En estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones, la tamsulosina clorhidrato causó una mayor incidencia de cambios proliferativos de las glándulas mamarias en hembras. Estos resultados, probablemente causados por la hiperprolactinemia, y que sólo se produjeron a dosis altas, se consideran clínicamente no relevantes.

Dosis altas de tamsulosina clorhidrato provocaron una reducción reversible de la fertilidad en ratas macho posiblemente debido a los cambios en el contenido del semen o insuficiencia en la eyaculación. Los efectos de la tamsulosina en el recuento y la función espermática no han sido evaluados.

La administración de tamsulosina clorhidrato a ratas y conejos hembras preñadas a dosis superiores a la terapéutica no mostró evidencia de daño fetal.

### **EMBARAZO Y LACTANCIA:**

La utilización de Dutasterida–Tamsulosina está contraindicada en mujeres. No se han realizado estudios para investigar los efectos de Dutasterida–Tamsulosina durante el embarazo, lactancia y fertilidad. La siguiente información refleja los datos obtenidos de los estudios realizados a los componentes por separado.

#### ***Embarazo:***

Al igual que el resto de los inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa, dutasterida inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y puede, si se administra a una mujer que gesta un feto masculino, inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos del feto. Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasterida en el semen de sujetos que recibían dutasterida. Basándose en los estudios en animales, es improbable que un feto masculino se vea afectado negativamente si su madre se ve expuesta al semen de un paciente tratado con dutasterida (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo). Sin embargo, como ocurre con todos los inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo cuando su compañera esté o pueda estar embarazada.

La administración de tamsulosina clorhidrato en ratas y conejos no evidenció daño fetal.

***Lactancia:***

Se desconoce si dutasterida o tamsulosina se excretan por leche materna.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS:**

No se han realizado estudios sobre los efectos que Dutasterida–Tamsulosina ocasionar en la capacidad para conducir o para utilizar maquinaria. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que estén tomando Dutasterida–Tamsulosina de la posible presentación de síntomas asociados a la hipotensión ortostática, tal como mareo.

**REACCIONES ADVERSAS:**

A continuación, se incluyen los efectos adversos que hacen referencia a la coadministración o la monoterapia con dutasterida y tamsulosina en base a la información disponible y de dominio público.

Se debe tener en cuenta que no todos los eventos adversos notificados de los componentes por separado han sido notificados con la combinación. Aun así, estos eventos adversos han sido incluidos para proporcionar información al médico.

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como: Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Dentro de cada agrupación de Clasificación de Órganos por Sistema, los eventos adversos se presentan en orden decreciente según la gravedad.

### ***Dutasterida + Tamsulosina:***

#### Trastornos del sistema nervioso:

- Frecuente: Mareo.

#### Trastornos cardiacos:

- *Poco frecuente:* Insuficiencia cardiaca (incluye insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca aguda, shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia ventricular, insuficiencia cardiopulmonar, cardiomiopatía congestiva).

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- *Frecuentes:* Impotencia<sup>1</sup>, Libido alterada (disminución), Trastornos en la eyaculación<sup>1</sup>, Alteraciones de la mama (incluye dolor mamario a la palpación y aumento del tamaño de la mama).

### ***Dutasterida sola:***

#### Trastornos cardiacos:

- *Poco frecuente:* Insuficiencia cardiaca (incluye: insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca aguda, shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia ventricular, insuficiencia cardiopulmonar, cardiomiopatía congestiva).

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- *Frecuentes:* Impotencia<sup>1</sup>, Libido alterada (disminución), Trastornos en la eyaculación<sup>1</sup>, Alteraciones de la mama (incluye dolor mamario a la palpación y aumento del tamaño de la mama).

### ***Tamsulosina sola:***

#### *Trastornos del sistema nervioso:*

- *Raro:* Síncope.
- *Frecuente:* Mareo.
- *Poco frecuente:* Dolor de cabeza.

#### *Trastornos cardiacos:*

- *Poco frecuente:* Palpitaciones.

#### *Trastornos vasculares:*

- *Poco frecuente:* Hipotensión ortostática.

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

- *Poco frecuente:* Rinitis.

#### *Trastornos gastrointestinales:*

- *Poco frecuentes:* Constipación, Diarrea, Náuseas, Vómitos.

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

- *Raro:* Angioedema.
- *Muy raro:* Síndrome de Stevens-Johnson.
- *Poco frecuente:* Urticaria, Erupción, Prurito.

#### *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:*

- *Muy raro:* Priapismo.
- *Frecuente:* Trastornos en la eyaculación<sup>1</sup>

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

- *Poco frecuente:* Astenia.

<sup>1</sup>*Estos eventos adversos pueden persistir tras la suspensión del tratamiento. No se conoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.*

### **Otros datos:**

#### Adicionalmente a continuación se incluyen otros datos en base a la información disponible y de dominio público:

Un estudio reveló una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 cuando se comparó dutasterida con placebo. No se ha establecido si el efecto de la dutasterida en la reducción del volumen prostático, u otros factores relacionados al estudio, han podido tener impacto en los resultados del mismo.

#### Durante los ensayos clínicos y el uso post-comercialización se ha notificado: cáncer de mama en hombres.

Los eventos adversos mencionados a continuación se identificaron a partir de informes espontáneos, por lo tanto, la incidencia real no se conoce:

### **Dutasterida:**

#### Alteraciones del sistema inmunológico:

- Frecuencia no conocida: Reacciones alérgicas, incluyendo erupciones, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

#### Trastornos psiquiátricos:

- Frecuencia no conocida: Depresión.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Poco frecuentes: Alopecia (principalmente pérdida de pelo corporal), hipertrichosis.

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- Frecuencia no conocida: Dolor e hinchazón testicular.

### **Tamsulosina:**

- Se ha asociado la terapia con antagonistas de receptores  $\alpha_1$ , incluyendo la tamsulosina, a la aparición del Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio

(IFIS), una situación del síndrome de pupila pequeña, durante la cirugía de cataratas.

- Adicionalmente se han notificado fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, disnea, epistaxis, visión borrosa, deterioro visual, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, problemas de eyaculación, eyaculación retrógrada, incapacidad para eyacular y boca seca asociadas al uso de tamsulosina. La frecuencia de los eventos y el papel que juega la tamsulosina en su causalidad no puede ser determinado de forma fiable.

## **SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO:**

No se dispone de información sobre los efectos que Dutasterida–Tamsulosina pueda provocar en caso de sobredosificación. A continuación, se refleja la información disponible para los componentes por separado.

### ***Dutasterida:***

En estudios de dutasterida realizados en voluntarios, se han administrado dosis únicas diarias de dutasterida de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días sin problemas significativos de seguridad. En los estudios clínicos, se han administrado dosis diarias de 5 mg a los pacientes durante 6 meses sin efectos adversos adicionales a los observados a la dosis terapéutica de 0,5 mg. No hay antídoto específico para dutasterida, por lo tanto, ante una sospecha de sobredosis debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo.

### ***Tamsulosina:***

Se ha comunicado un caso de sobredosis aguda con 5 mg de tamsulosina clorhidrato. Se observó hipotensión aguda (presión sanguínea sistólica de 70 mmHg), vómitos y diarrea, que se trataron con reposición de líquidos pudiendo dar de alta al paciente ese mismo día. En caso de que se produzca hipotensión aguda después de una sobredosis, debe proporcionarse soporte cardiovascular. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición en decúbito. En caso de que con esta medida no se consiga el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores del plasma y vasopresores cuando sea necesario. Debe

monitorizarse la función renal y aplicar medidas de soporte general. No es probable que la diálisis sea de alguna ayuda, ya que la tamsulosina presenta un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas.

Pueden tomarse medidas, tales como emesis, para impedir la absorción. Cuando se trate de cantidades importantes, puede procederse a lavado gástrico y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, tal como sulfato sódico.

***ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.***

#### **CONSERVACIÓN:**

Almacenar a temperatura no mayor de 25° C.

#### **PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 30 Cápsulas Duras.

**TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**