



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-3081-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 29 de Abril de 2021

Referencia: 1-0047-2001-000081-21-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000081-21-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA y nombre/s genérico/s TAMSULOSINA CLORHIDRATO - DUTASTERIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A. .

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 19/02/2021 09:47:14, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 19/02/2021 09:47:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 19/02/2021 09:47:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 19/02/2021 09:47:14 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000081-21-0

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.04.29 15:35:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.29 15:35:42 -03:00



DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA®
Dutasterida Tamsulosina 0,5 mg/0,4 mg
Cápsulas duras
VENTA BAJO RECETA

Industria Española

Contenido: 30 cápsulas duras*

FORMULA

Cada cápsula dura de DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA contiene:

Cápsula blanda de Dutasterida: Dutasterida 0,50 mg

Excipientes: Propilenglicol monocaprilato tipo II, Butilhidroxitolueno, Gelatina, grado gelificante tipo B 150 bloom, Glicerol, Dióxido de titanio (E171).

Pellets de Tamsulosina: Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg

Excipientes: Dispersión al 30% de ácido metacrílico: etil acrilato copolímero (1:1) (Lauril sulfato de sodio 0,7%- Polisorbato 80 2,3%), Celulosa microcristalina, Dibutil sebacato, Polisorbato 80 , Sílica coloidal hidratada, Estearato de calcio.

Composición de la cápsula dura: Óxido de hierro negro (E172); Óxido de hierro rojo (E172); Dióxido de titanio (E171); Dióxido de hierro amarillo (E172), Gelatina, grado gelificante tipo B 150 bloom.

Lote N°:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.

Elaborado y acondicionado por:

Leon Farma S.A. C/ La Vallina s/n, Poígono industrial Navatejera, Villaquilambre 24008, León, España.

Acondicionador primario y secundario alternativo:

Liconsa S.A., Av. Miralcampo, 7, Pol. Ind. Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200, Guadalajara, España.

Acondicionadores secundarios alternativos:

Atdis Pharma S.L., C/ Carraquer, s/n, Pol. Ind. La Quinta R2, Cabanillas del Campo, 19171, Guadalajara, España.

Manantial Integra S.L.U., Polígono Industrial Neinor- Henares E-3, Loc. 23 y 24, Meco, 28880, Madrid, España.

IVAX ARGENTINA S.A. Juan José Castelli 6701, Villa Adelina, Bs. As. Argentina.



Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW)
Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*Este modelo de rótulo secundario también aplica a las presentaciones x 7 y 90 cápsulas duras.



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA® **Dutasterida Tamsulosina 0,5 mg/0,4 mg** **Cápsulas duras**

Industria Española

Venta bajo receta

FORMULA

Cada cápsula dura de DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA contiene:

Cápsula blanda de Dutasterida: Dutasterida 0,50 mg

Excipientes: Propilenglicol monocaprilato tipo II, Butilhidroxitolueno, Gelatina, grado gelificante tipo B 150 bloom, Glicerol, Dióxido de titanio (E171).

Pellets de Tamsulosina: Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg

Excipientes: Dispersión al 30% de ácido metacrílico: etil acrilato copolímero (1:1) (Lauril sulfato de sodio 0,7%- Polisorbato 80 2,3%), Celulosa microcristalina, Dibutil sebacato, Polisorbato 80, Sílica coloidal hidratada, Estearato de calcio.

Composición de la cápsula dura: Óxido de hierro negro (E172); Óxido de hierro rojo (E172); Dióxido de titanio (E171); Dióxido de hierro amarillo (E172), Gelatina, grado gelificante tipo B 150 bloom.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico. Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO. Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO. Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA® se utiliza en hombres para tratar la hiperplasia benigna de próstata (próstata aumentada de tamaño), que consiste en un crecimiento no cancerígeno de la próstata causado por producir en exceso una hormona llamada dihidrotestosterona.

Este medicamento es una combinación de dos medicamentos diferentes denominados dutasterida y tamsulosina. La dutasterida pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima 5-alfa reductasa y la tamsulosina pertenece al grupo de medicamentos denominados alfa bloqueantes.



A medida que la próstata aumenta de tamaño, puede producir problemas urinarios tales como dificultad en el flujo de la orina y una necesidad de orinar con más frecuencia. También puede causar que el chorro de la orina sea menor y menos fuerte. Si no se trata la hiperplasia benigna de próstata, hay riesgo de que el flujo de la orina se bloquee por completo (retención aguda de orina). Esto requiere de tratamiento médico inmediato. En algunas ocasiones puede ser necesaria la cirugía para reducir el tamaño de la próstata o para quitarla.

La dutasterida hace que la producción de dihidrotestosterona disminuya y esto ayuda a reducir el tamaño de la próstata y a aliviar los síntomas. Esto reducirá el riesgo de retención aguda de orina y la necesidad de cirugía. La tamsulosina actúa relajando los músculos de la próstata, haciendo que orinar sea más fácil y mejorando rápidamente los síntomas.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA®?

No debe utilizar este medicamento si:

- Es alérgico (hipersensible) a la dutasterida, a otros inhibidores de la enzima 5-alfa reductasa, a la tamsulosina, a la soja, el maní o a alguno de los demás componentes de este medicamento. (ver FORMULA)
- Sufre desmayos debido a la disminución de la presión arterial cuando cambia de postura (sentarse y ponerse de pie) (hipotensión ortostática).
- Padece alguna enfermedad grave del hígado.
- Es mujer, niño o adolescente.

Este medicamento es sólo para hombres. No debe ser tomado por mujeres, niños o adolescentes.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA®?

Informe a su médico si usted:

- Tiene insuficiencia cardíaca.
- Esta tomando medicamentos de los denominados alfa bloqueantes.
- Tiene problemas en el hígado
- Tiene problemas en el riñón.
- Va a operarse de cristalino opaco (cataratas), informe a su oftalmólogo de que está tomando o ha tomado previamente este medicamento. Su oftalmólogo necesitará tomar las precauciones adecuadas para evitar complicaciones durante la operación.

¿Puedo tomar DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.



Tomar DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Otros alfa bloqueantes (para la próstata aumentada de tamaño o la presión arterial alta).
- Inhibidores de la enzima PDE5 (utilizados para alcanzar o mantener una erección) como vardenafilo, citrato de sildenafil y tadalafilo.
- Verapamilo o diltiazem (para la tensión arterial elevada).
- Ritonavir o indinavir (para el VIH).
- Itraconazol o ketoconazol (para infecciones causadas por hongos).
- Nefazodona (un antidepresivo).
- Cimetidina (para la úlcera de estómago).
- Warfarina (para anticoagular la sangre).
- Eritromicina (un antibiótico utilizado para tratar infecciones) en combinación con paroxetina (un antidepresivo) o en combinación con terbinafina (utilizada para tratar infecciones causadas por hongos).
- Terbinafina (para infecciones causadas por hongos).
- Diclofenaco (usado para el tratar el dolor y la inflamación).

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO TOMAR DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA®?

Tome DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

Si no toma este medicamento de forma regular, el control de sus niveles de PSA (antígeno prostático específico) se puede ver afectado.

La dosis recomendada es de una cápsula una vez al día, 30 minutos después de la misma comida cada día.

Las cápsulas deben ser tragadas enteras, con agua. No mastique ni abra las cápsulas. El contacto con el contenido de las cápsulas puede irritar su boca o garganta.

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultar antes a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más de la dosis recetada de DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con las cápsulas rotas de dutasterida/tamsulosina, ya que el principio activo se puede absorber a través de la piel. Si existe cualquier contacto con la piel, la zona afectada se debe lavar inmediatamente con agua y jabón.

Use preservativo en sus relaciones sexuales. La dutasterida se ha encontrado en el semen de los hombres que toman dutasterida/tamsulosina. Si su pareja está embarazada o cree que pudiera estarlo, debe evitar que ella esté expuesta a su semen, ya que la dutasterida puede afectar al desarrollo normal del bebé varón. La dutasterida provoca disminución del recuento de espermatozoides, de su movilidad y del volumen del semen. Esto puede reducir su fertilidad.

Este medicamento afecta el análisis de PSA en sangre, que se utiliza algunas veces para detectar el cáncer de próstata. Su médico aún puede utilizar esta prueba para detectar el cáncer de próstata, si bien debe conocer este efecto. Si le realizan un análisis de sangre para determinar su PSA, informe a su médico de que está tomando este medicamento. Los hombres en tratamiento con este medicamento, deben tener un control regular de su PSA.

En un estudio clínico realizado en hombres con alto riesgo de sufrir cáncer de próstata, los hombres que tomaron dutasterida presentaron con mayor frecuencia un tipo de cáncer de próstata grave que los que no tomaron dutasterida. El efecto de dutasterida sobre este tipo grave de cáncer de próstata no está claro.

Este medicamento puede causar aumento del tamaño de la mama y sensibilidad a la palpación. Si esto le causa molestias, o si nota bultos en la mama o secreción del pezón consulte con su médico, ya que estos cambios pueden ser signos de una enfermedad grave, como el cáncer de mama masculino.

Toma de dutasterida/tamsulosina con alimentos y bebidas

Debe tomar este medicamento 30 minutos después de la misma comida cada día. No tome este medicamento con alcohol. El alcohol puede agravar los efectos adversos de este medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Las mujeres que estén embarazadas (o puedan estarlo) deben evitar el contacto con las cápsulas rotas. La dutasterida se absorbe a través de la piel y puede afectar al desarrollo normal del bebé varón. Este riesgo es especialmente importante en las primeras 16 semanas del embarazo.

Use preservativo en sus relaciones sexuales. La dutasterida se ha encontrado en el semen de los hombres que toman dutasterida/tamsulosina. Si su pareja está embarazada o cree que pudiera estarlo, debe evitar que esté expuesta a su semen.



Se ha demostrado que dutasterida/tamsulosina disminuye el recuento de espermatozoides, de su movilidad y del volumen del semen. Esto puede reducir la fertilidad masculina.

Consulte a su médico si una mujer embarazada ha estado en contacto con dutasterida/tamsulosina.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas pueden sufrir mareos durante el tratamiento con este medicamento, por lo que podría afectar su capacidad para conducir o manejar maquinaria de forma segura.

No conduzca ni maneje maquinaria si se ve afectado de esta manera.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene propilenglicol

Este medicamento contiene 299,46 mg de propilenglicol monocaprilato, tipo II en cada cápsula (equivalentes a más de 1mg/kg/día, pero menos de 50 mg/kg/día de propilenglicol) y trazas de propilenglicol en la tinta negra

Este medicamento contiene lecitina de soja

Este medicamento contiene trazas de lecitina de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al maní o a la soja.

Este medicamento contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente "exento" de sodio.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA®?

Al igual que todos los medicamentos, DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas

Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir:

- Erupción cutánea (que puede picar).
- Ronchas (como una urticaria).
- Hinchazón de los párpados, cara, labios, brazos o piernas.

Contacte con su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas y deje de tomar este medicamento.

Mareo, vahídos y desmayos

Este medicamento puede causar mareo, vahídos y, en raras ocasiones, desmayos. Debe tener precaución cuando se levante rápidamente después de estar sentado o tumbado, especialmente si tiene que levantarse durante la noche, hasta que sepa en qué modo le afecta este medicamento. Si se siente mareado o sufre un vahído durante el tratamiento, siéntese o tumbese hasta que estos síntomas hayan desaparecido.

Reacciones graves en la piel

Los signos de reacciones graves en la piel pueden incluir:

Erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson).

Contacte con su médico inmediatamente si tiene estos síntomas y deje de utilizar este medicamento.

Efectos adversos frecuentes

- Impotencia (incapacidad para conseguir o mantener una erección)*
- Instinto sexual (libido) disminuido*
- Dificultad en la eyaculación*
- Aumento del tamaño de la mama y dolor a la palpación (ginecomastia)
- Mareo

*En un número pequeño de personas, alguno de estos eventos adversos pueden continuar después de dejar de tomar este medicamento.

Efectos adversos poco frecuentes

- Fallo cardíaco (el corazón se vuelve menos eficiente para bombear la sangre por el cuerpo. Esto podría ocasionar síntomas como dificultad para respirar, cansancio excesivo e inflamación en tobillos y piernas).
- Disminución de la presión sanguínea al levantarse.
- Latido cardíaco más rápido de lo normal (palpitaciones).
- Estreñimiento, diarrea, vómitos, malestar (náuseas).
- Debilidad o pérdida de fuerza.
- Dolor de cabeza.
- Picor, taponamiento o goteo nasal (rinitis).
- Erupción cutánea, ronchas, picor.
- Pérdida de pelo (generalmente del cuerpo) o crecimiento de pelo

Efectos adversos raros

- Hinchazón local repentina de los tejidos blandos del cuerpo (por ejemplo, la garganta o la lengua) dificultad para respirar y/o picazón y erupción, a menudo como una reacción alérgica (angioedema).
- Desfallecimiento.

Efectos adversos muy raros

- Erección prolongada y dolorosa del pene (priapismo).
- Reacciones graves en la piel (síndrome de Stevens-Johnson).

Otros efectos adversos

- Latido cardíaco anormal o acelerado (arritmia o taquicardia o fibrilación auricular).
- Dificultad para respirar (disnea).
- Depresión.
- Dolor e hinchazón en los testículos.



Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, debe consultar inmediatamente al médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También se pueden comunicar los efectos adversos a TEVA Argentina a través del teléfono del Programa de Apoyo a Paciente, 0800-666-3342 o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA®?

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES

DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA: Envases conteniendo 7, 30 y 90 cápsulas duras.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.
Elaborado y acondicionado por:
Leon Farma S.A. C/ La Vallina s/n, Poígono industrial Navatejera, Villaquilambre 24008, León, España.

Acondicionador primario y secundario alternativo:

Licons S.A., Av. Miralcampo, 7, Pol. Ind. Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200, Guadalajara, España.

Acondicionadores secundarios alternativos:

Atdis Pharma S.L., C/ Carraquer, s/n, Pol. Ind. La Quinta R2, Cabanillas del Campo, 19171, Guadalajara, España.

Manantial Integra S.L.U., Polígono Industrial Neinor- Henares E-3, Loc. 23 y 24, Meco, 28880, Madrid, España.

IVAX ARGENTINA S.A. Juan José Castelli 6701, Villa Adelina, Bs. As. Argentina.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW)
Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:



[LOGO]

GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA
Dutasterida Tamsulosina 0,5 mg/0,4 mg
Cápsulas duras

Industria Española

Venta bajo receta

FORMULA

Cada cápsula dura de DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA contiene:

Cápsula blanda de Dutasterida: Dutasterida 0,50 mg

Excipientes: Propilenglicol monocaprilato tipo II, Butilhidroxitolueno, Gelatina, grado gelificante tipo B 150 bloom, Glicerol, Dióxido de titanio (E171).

Pellets de Tamsulosina: Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg

Excipientes: Dispersión al 30% de ácido metacrílico: etil acrilato copolímero (1:1) (Lauril sulfato de sodio 0,7%- Polisorbato 80 2,3%), Celulosa microcristalina, Dibutil sebacato, Polisorbato 80, Sílica coloidal hidratada, Estearato de calcio.

Composición de la cápsula dura: Óxido de hierro negro (E172); Óxido de hierro rojo (E172); Dióxido de titanio (E171); Dióxido de hierro amarillo (E172), Gelatina, grado gelificante tipo B 150 bloom.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: G04CA52

Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos.

INDICACIONES

Tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP).

Reducción del riesgo de retención aguda de orina (RAO) y de cirugía en pacientes con síntomas de moderados a graves de HBP.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Dutasterida-tamsulosina es una combinación de dos medicamentos: dutasterida, un inhibidor dual de la 5-alfa reductasa (5-ARI) e hidrocloreuro de tamsulosina, un antagonista de los adrenoreceptores α_{1a} y α_{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-alfa reductasas de tipo 1 como las de tipo 2, responsables de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT). DHT es el principal andrógeno responsable del crecimiento y desarrollo de la HBP. Tamsulosina inhibe los receptores adrenérgicos α_{1a} y α_{1d} en el músculo liso del estroma prostático y

el cuello de la vejiga. Aproximadamente el 75% de los receptores α_1 en la próstata son del subtipo α_{1a} .

Coadministración de dutasterida con tamsulosina

A continuación se presenta la información disponible sobre la terapia combinada de administración de dutasterida y tamsulosina.

Se ha estudiado dutasterida 0,5 mg/día (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/día (n=1.611) o la coadministración de dutasterida 0,5 mg más tamsulosina 0,4 mg (n=1.610) en sujetos varones con sintomatología moderada a grave de HBP, con próstatas ≥ 30 ml y valores de PSA entre 1,5 – 10 ng/ml en un ensayo clínico de 4 años de duración, multicéntrico, multinacional, aleatorizado doble ciego y de grupos paralelos.

Aproximadamente el 53% de los sujetos habían sido tratados previamente con un inhibidor de la 5-alfa reductasa o un antagonista de adrenoreceptores alfa1. La variable principal de eficacia durante los primeros 2 años de tratamiento, fue el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS), un cuestionario de 8 preguntas basado en el Índice de Síntomas de la Asociación Urológica Americana (AUA-SI) más una pregunta adicional sobre calidad de vida. Las variables secundarias de eficacia a los 2 años incluían el flujo máximo urinario (Qmax) y el volumen prostático. La combinación alcanzó significación en el IPSS desde el mes 3 en comparación con dutasterida y desde el mes 9 en comparación con tamsulosina.

En cuanto al Qmax la combinación alcanzó significación desde el mes 6 en comparación tanto con dutasterida como con tamsulosina.

La combinación de dutasterida y tamsulosina proporciona una mejoría superior en los síntomas que cada componente por separado. Tras 2 años de tratamiento, la terapia con la coadministración mostró una mejora estadísticamente significativa en la media ajustada en los síntomas desde los valores basales de -6,2 unidades.

La mejora en la media ajustada de la tasa de flujo desde el estado basal fue 2,4 ml/s para la terapia con la coadministración, 1,9 ml/s para la terapia con dutasterida y 0,9 ml/s para la terapia con tamsulosina. La mejora en la media ajustada desde el estado basal en el Índice de Impacto de la HBP (IIH) fue de -2,1 unidades para la terapia con la coadministración, -1,7 para la terapia con dutasterida y -1,5 para la terapia con tamsulosina.

Estas mejoras en la tasa de flujo y IIH fueron estadísticamente significativas para la terapia con la coadministración en comparación con las dos monoterapias.

La reducción en el volumen prostático total y el volumen de la zona de transición después de 2 años de tratamiento fue estadísticamente significativa para la terapia con la coadministración en comparación con la tamsulosina en monoterapia.

La variable principal de eficacia a los 4 años de tratamiento fue el tiempo hasta el primer episodio de RAO o cirugía relacionada con la HBP. Después de 4 años de tratamiento, la terapia de combinación redujo de manera estadísticamente significativa el riesgo de RAO o cirugía relacionada con la HBP (65,8% de reducción en el riesgo $p < 0,001$ [IC 95%: 54,7% a 74,1%]) en comparación con la monoterapia con tamsulosina. La incidencia de RAO o cirugía relacionada con la HBP en el cuarto año fue del 4,2% para la terapia de combinación y del 11,9% para tamsulosina ($p < 0,001$).

En comparación con dutasterida en monoterapia, la terapia de combinación redujo el riesgo de RAO o cirugía relacionada con la HBP en un 19,6% (p=0,18 [IC 95%: -10,9% a 41,7%]). La incidencia de RAO o cirugía relacionada con la HBP en el cuarto año fue de 5,2% para dutasterida.

Las variables secundarias de eficacia después de 4 años de tratamiento fueron el tiempo hasta la progresión clínica (definida como una combinación de: el deterioro del IPSS por ≥ 4 puntos, los eventos de RAO asociados a HBP, incontinencia, infección del tracto urinario (ITU) e insuficiencia renal) el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS), la tasa máxima del flujo urinario (Qmax) y el volumen prostático. El IPSS es un cuestionario de 8 preguntas basado en el AUA-SI más una pregunta adicional sobre calidad de vida. A continuación se muestran los resultados tras los 4 años de tratamiento:

Parámetro	Tiempo hasta el análisis	Combinación	Dutasterida	Tamsulosina
RAO o cirugía relacionada con la HBP (%)	Incidencia en el mes 48	4,2	5,2	11,9a
Progresión clínica* (%)	Mes 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (unidades)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/s)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volumen prostático (ml)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volumen de la zona transicional prostática (ml)#	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Índice de Impacto de la HBP (IIH) (unidades)	[Valores Basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
Pregunta 8 del IPSS (Estado de salud relacionado con la HBP) (unidades)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Los valores basales son valores medios y los cambios desde el inicio están ajustados a la media de los cambios.

*La progresión clínica se define como una combinación de: deterioro del IPSS por ≥ 4 puntos, los eventos de RAO asociados a HBP, incontinencia, infección del tracto urinario (ITU) e insuficiencia renal.

Medido en centros seleccionados (13% de los pacientes aleatorizados).

a. La combinación alcanzó significación (p<0,001) vs. tamsulosina en el mes 48.

b. La combinación alcanzó significación (p<0,001) vs. dutasterida en el mes 48.

Dutasterida

Se ha estudiado dutasterida 0,5 mg/día o placebo en 4.325 sujetos varones con sintomatología moderada a grave de HBP, con próstatas ≥ 30 ml y valores de PSA entre 1,5 – 10 ng/ml en tres ensayos clínicos de eficacia primaria de 2 años de duración, multicéntricos, multinacionales, controlados con placebo y doble ciego. Después, los estudios continuaron con una extensión abierta hasta 4 años con todos los pacientes que permanecieron en el estudio recibiendo dutasterida a la misma dosis de 0,5 mg. El

37% de los pacientes aleatorizados desde el principio a placebo y el 40% de los pacientes aleatorizados a dutasterida finalizaron el estudio a 4 años. La mayoría (71%) de los 2.340 sujetos en la extensión abierta, completaron los 2 años adicionales del tratamiento abierto.

Las variables de eficacia clínica más importantes fueron el Índice de Síntomas de la Asociación Urológica Americana (AUA-SI), flujo urinario máximo (Qmax) y la incidencia de retención aguda de orina y de cirugía relacionada con la HBP.

AUA-SI es un cuestionario de siete preguntas sobre síntomas relacionados con la HBP con una puntuación máxima de 35. La puntuación media en el periodo basal fue de 17 puntos aproximadamente. Después de seis meses, uno y dos años de tratamiento el grupo tratado con placebo presentó una mejoría media de 2,5, 2,5 y 2,3 puntos, respectivamente mientras que el grupo tratado con dutasterida mejoró 3,2, 3,8 y 4,5 puntos, respectivamente. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas. La mejoría en AUA-SI observada durante los 2 primeros años de tratamiento doble ciego se mantuvo durante un periodo adicional de 2 años con estudios abiertos de continuación.

Qmax (flujo urinario máximo)

En los estudios, el Qmax medio en el periodo basal fue 10 ml/s aproximadamente (Qmax normal \geq 15 ml/s). Después de uno y dos años de tratamiento, el flujo en el grupo tratado con placebo había mejorado 0,8 y 0,9 ml/s, respectivamente y 1,7 y 2,0 ml/s, respectivamente en el grupo tratado con dutasterida. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa a partir del mes 1 hasta el mes 24. El incremento del flujo urinario máximo observado durante los 2 primeros años de tratamiento doble ciego se mantuvo durante un periodo adicional de 2 años en estudios abiertos de continuación.

Retención aguda de orina y cirugía

Después de dos años de tratamiento, la incidencia de RAO fue 4,2% en el grupo tratado con placebo frente a 1,8% en el grupo tratado con dutasterida (57% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa y quiere decir que 42 pacientes (IC 95%: 30-73) necesitan ser tratados durante dos años para evitar un caso de RAO.

La incidencia de cirugía después de dos años fue 4,1% en el grupo tratado con placebo y 2,2% en el grupo tratado con dutasterida (48% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa y quiere decir que 51 pacientes (IC 95%: 33-109) necesitan ser tratados durante dos años para evitar una intervención quirúrgica.

Distribución del pelo

Durante el programa de fase III, no se ha estudiado formalmente el efecto de dutasterida en la distribución del pelo, sin embargo, los inhibidores de la 5-alfa reductasa pueden reducir la pérdida de pelo e inducir el crecimiento en sujetos con un patrón masculino de pérdida de pelo (alopecia androgénica masculina).

Función tiroidea

La función tiroidea se ha evaluado en un estudio de un año en hombres sanos. Los niveles de tiroxina libre se mantuvieron estables durante el tratamiento con

dutasterida pero los niveles de TSH aumentaron ligeramente (unos 0,4 MCUI/ml) en comparación con placebo al final del año de tratamiento. Sin embargo, como los niveles de TSH fueron variables, los intervalos medios de TSH (1,4 – 1,9 MCUI/ml) se mantuvieron dentro de los límites normales (0,5 – 5/6 MCUI/ml), los niveles de tiroxina libres se mantuvieron estables dentro del intervalo normal y similares tanto en el grupo placebo como en el tratado con dutasterida, los cambios en los niveles de TSH no se consideraron clínicamente significativos. En los ensayos clínicos no se ha observado evidencia de que dutasterida afecte de manera adversa a la función tiroidea.

Cáncer de mama

En los ensayos clínicos de 2 años, que han proporcionado una exposición de dutasterida de 3.374 pacientes-año, y en la extensión de 2 años abierta del estudio en el momento del registro, se han notificado dos casos de cáncer de mama en hombres en pacientes tratados con dutasterida y un caso en un paciente que recibió placebo. En los ensayos clínicos de 4 años de duración CombAT y REDUCE, que han proporcionado una exposición de dutasterida de 17.489 pacientes-año y una exposición a la combinación de dutasterida y tamsulosina de 5.027 pacientes-año, no se notificaron casos de cáncer de mama en ninguno de los grupos de tratamiento.

Según bases de datos sanitarias, dos estudios epidemiológicos de casos y controles, uno llevado a cabo en EE. UU. (n=339 casos de cáncer de mama y n=6.780 controles) y otro en Reino Unido (n=398 casos de cáncer de mama y n=3.930 controles) no mostraron incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de 5-ARIs. Los resultados del primer estudio no identificaron una asociación positiva para el cáncer de mama en hombres (riesgo relativo para ≥ 1 año de uso antes del diagnóstico de cáncer de mama en comparación con < 1 año de uso: 0,70; IC 95%: 0,34, 1,45). En el segundo estudio los odds ratio estimados para cáncer de mama asociado al uso de 5-ARIs en comparación con el no uso fue 1,08; IC 95%: 0,62, 1,87. La relación causal entre la aparición de cáncer de mama en hombres y el uso de dutasterida a largo plazo no se ha establecido.

Efectos sobre la fertilidad masculina

Se han estudiado los efectos de dutasterida 0,5 mg/día en las características del semen en voluntarios sanos con edades comprendidas entre los 18 y los 52 años (dutasterida n=27, placebo n=23) durante 52 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento postratamiento. El tratamiento con dutasterida produjo una reducción media del recuento total de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de los espermatozoides de un 23%, 26% y 18%, respectivamente en la semana 52 una vez se ajustaron los datos por los cambios en los valores respecto a la situación basal del grupo placebo. Ni la concentración de espermatozoides, ni la morfología del espermatozoide se vieron afectadas. Tras las 24 semanas de seguimiento, la variación media del recuento total de espermatozoides continuó siendo un 23% inferior respecto de la situación basal en el grupo tratado con dutasterida. Los valores medios de todos los parámetros permanecieron dentro de sus márgenes normales durante todo el tratamiento y seguimiento, y no cumplieron los requerimientos predefinidos

para considerarse un cambio clínicamente significativo (30%). Sin embargo, en la semana 52, dos pacientes tratados con dutasterida tuvieron un descenso mayor de un 90% en el recuento de espermatozoides con respecto a la situación basal, experimentando una recuperación parcial en la semana 24 de seguimiento. No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

Reacciones adversas cardiovasculares

En un estudio de 4 años de HBP en el que se administró dutasterida en combinación con tamsulosina a 4.844 hombres (estudio CombAT), la incidencia del término compuesto insuficiencia cardíaca en el grupo de combinación (14/1.610; 0,9%) fue mayor que en cualquiera de los grupos que recibieron monoterapia: dutasterida (4/1.623; 0,2%) y tamsulosina (10/1.611; 0,6%).

En otro estudio de 4 años de duración, 8.231 hombres de edades comprendidas entre 50 y 75 años, con biopsia negativa para cáncer de próstata previa al estudio y un PSA basal de entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres de entre 50 y 60 años, o de entre 3,0 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres mayores de 60 años (estudio REDUCE), hubo una mayor incidencia del término compuesto insuficiencia cardíaca en sujetos que tomaban 0,5 mg de dutasterida una vez al día (30/4.105; 0,7%) en comparación con los sujetos que tomaban placebo (16/4.126; 0,4%). Un análisis post-hoc de este estudio demostró una mayor incidencia del término compuesto insuficiencia cardíaca en sujetos que tomaban dutasterida y un antagonista de adrenoreceptores alfa1 de manera concomitante (12/1.152; 1,0%), en comparación con los sujetos que tomaban dutasterida sin antagonista de adrenoreceptores alfa1 (18/2.953; 0,6%), placebo y un antagonista de adrenoreceptores alfa1 (1/1.399; <0,1%), o placebo sin antagonista de adrenoreceptores alfa1 (15/2.727; 0,6%).

En un metaanálisis de 12 estudios clínicos aleatorizados (n=18.802), controlados con placebo o con comparador control que evaluaban los riesgos de desarrollar reacciones adversas cardiovasculares por el uso de dutasterida (en comparación con controles) no se encontró un aumento estadísticamente significativo consistente en el riesgo de insuficiencia cardíaca (RR 1,05; IC 95%: 0,71, 1,57), infarto agudo de miocardio (RR 1,00; IC 95%: 0,77, 1,30) o accidente cerebrovascular (RR 1,20; IC 95%: 0,88, 1,64).

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

En un estudio comparativo de 4 años de dutasterida frente a placebo, 8.231 hombres de edades comprendidas entre 50 y 75 años, con biopsia negativa para cáncer de próstata previa al estudio y un PSA basal de entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres de entre 50 y 60 años, o de entre 3,0 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres mayores de 60 años (estudio REDUCE), a 6.706 sujetos se les realizó una biopsia con aguja (requisito primario del protocolo) para tener datos de análisis y determinar los valores de Gleason. 1.517 sujetos fueron diagnosticados con cáncer de próstata durante el estudio. La mayoría de los cánceres de próstata detectables por biopsia en ambos grupos de tratamiento fueron diagnosticados como de bajo grado (Gleason 5-6; 70%).

La incidencia de cáncer de próstata con Gleason 8-10 fue mayor en el grupo de dutasterida (n=29; 0,9%) que en el grupo placebo (n=19; 0,6%) (p=0,15). En los años 1-2, el número de sujetos con cánceres con Gleason 8-10 fue similar en el grupo de

dutasterida (n=17; 0,5%) y en el grupo placebo (n=18; 0,5%). En los años 3-4, se diagnosticaron más cánceres con Gleason 8-10 en el grupo dutasterida (n=12; 0,5%) que en el grupo placebo (n=1; <0,1%) (p=0,0035). No se dispone de datos sobre los efectos de dutasterida en hombres con riesgo de sufrir cáncer de próstata más allá de 4 años. El porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres con Gleason 8-10 fue consistente a lo largo de los periodos de tiempo del estudio (años 1-2 y años 3-4) en el grupo dutasterida (0,5% en cada periodo de tiempo), mientras que en el grupo de placebo, el porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres con Gleason 8-10 fue más bajo durante los años 3-4 que en los años 1-2 (<0,1% versus 0,5%, respectivamente) (ver sección 4.4). No hubo diferencia en la incidencia de cánceres con Gleason 7-10 (p=0,81).

El estudio adicional de seguimiento de 2 años del estudio REDUCE no identificó nuevos casos de cáncer de próstata con valores de la escala de Gleason de 8 a 10.

En un estudio de 4 años de HBP (estudio CombAT), en el cual el protocolo no exigía realizar biopsias y todos los diagnósticos de cáncer de próstata se basaron en biopsias causales, las tasas de cánceres con Gleason 8-10 fueron (n=8; 0,5%) para dutasterida, (n=11; 0,7%) para tamsulosina y (n=5; 0,3%) para la terapia de combinación.

Cuatro estudios epidemiológicos diferentes basados en la población (dos de los cuales se basaron en una población total de 174.895, uno con una población de 13.892 y otro con una población de 38.058) mostraron que el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa no está asociado a la aparición de cáncer de próstata de alto grado, ni a cáncer de próstata ni a la mortalidad en general.

La relación entre dutasterida y cáncer de próstata de alto grado no está clara.

Efectos sobre la función sexual

Los efectos de la combinación dutasterida-tamsulosina a dosis fija sobre la función sexual fueron evaluados en un estudio doble ciego, controlado con placebo en hombres sexualmente activos con HBP (n=243 combinación dutasterida-tamsulosina, n=246 placebo). Se observó una reducción mayor (empeoramiento) estadísticamente significativa (p<0,001) en la puntuación del Cuestionario de Salud Sexual para Hombres (MSHQ) a los 12 meses en el grupo de la combinación. La reducción se relacionó principalmente con un empeoramiento de los dominios de la eyaculación y de la satisfacción global más que en el dominio de la erección. Estos efectos no afectaron a la percepción de la combinación de los participantes del estudio, la cual fue calificada con un aumento estadísticamente significativo de la satisfacción a lo largo de 12 meses en comparación con placebo (p<0,05). En este estudio, los eventos adversos sexuales tuvieron lugar durante los 12 meses de tratamiento y aproximadamente la mitad de estos se resolvieron en los 6 meses posteriores al tratamiento.

Se sabe que la combinación dutasterida-tamsulosina y dutasterida en monoterapia causan efectos adversos de la función sexual (ver sección 4.8).

Como se observa en otros estudios clínicos, incluyendo CombAt y REDUCE, la incidencia de eventos adversos relacionados con la función sexual disminuye a lo largo del tratamiento continuado.

Tamsulosina

Tamsulosina aumenta el flujo urinario máximo. Alivia la obstrucción mediante la relajación del músculo liso de próstata y uretra, mejorando así los síntomas de

vaciado. Mejora asimismo los síntomas de llenado en los que la inestabilidad de la vejiga juega un importante papel. Estos efectos sobre los síntomas de llenado y vaciado se mantienen durante el tratamiento a largo plazo. La necesidad de tratamiento quirúrgico o cateterización se retrasa significativamente.

Los antagonistas de adrenoreceptores alfa1 pueden reducir la presión arterial por disminución de la resistencia periférica. Durante los estudios realizados con tamsulosina no se observó una reducción de la presión arterial clínicamente significativa.

Propiedades farmacocinéticas

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

El estudio de bioequivalencia a dosis única se realizó tanto en estados de ayuno como tras la ingesta de alimentos. Se observó una reducción de un 30% en la C_{max} del componente tamsulosina de dutasterida-tamsulosina tras la ingesta de alimento en comparación con el estado de ayuno. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el AUC de la tamsulosina.

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. 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 posprandial. El estado de equilibrio estacionario se alcanza cinco días después de recibir dosis múltiples, 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).

Biotransformación

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 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 excretan como dutasterida sin modificar en heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden el 39%, 21%, 7% y 7% cada uno del material relacionado con el fármaco y 6 metabolitos secundarios (menos del 5% cada uno). Solo se detectan trazas de dutasterida sin modificar (menos del 0,1% de la dosis) en orina humana.

Tamsulosina

No hay bioconversión enantiomérica de hidrocloreto de tamsulosina [isómero R (-)] al isómero S (+) en humanos. El hidrocloreto de tamsulosina 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 implicados 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 medicamentos puede conducir a una mayor exposición a tamsulosina. Los metabolitos de hidrocloreto de tamsulosina 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 modificada, 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Dutasterida

Se evaluó la farmacocinética de dutasterida en 36 pacientes varones sanos de edades entre 24 y 87 años tras la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida. No se observó ninguna influencia significativa de la edad sobre la exposición de dutasterida pero la vida media era más corta en hombres de menos de 50 años de edad. La vida media no fue estadísticamente diferente al comparar el grupo de 50-69 años con el grupo de mayores de 70 años.

Tamsulosina

Un estudio comparativo cruzado de la exposición global (AUC) y la vida media de tamsulosina hidrocloreuro indica que la disposición farmacocinética de hidrocloreuro de tamsulosina 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 hidrocloreuro de tamsulosina 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 (ver sección 4.2).

Tamsulosina

Se ha comparado la farmacocinética de hidrocloreuro de tamsulosina en 6 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 6 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 hidrocloreuro de tamsulosina, la concentración libre (activa) de hidrocloreuro de tamsulosina, así como el aclaramiento intrínseco, permanecieron relativamente constantes. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal no requieren un ajuste en la dosis de hidrocloreuro de tamsulosina. 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 hidrocloreuro de tamsulosina ha sido comparada en 8 pacientes con disfunción hepática moderada (clasificación de Child-Pugh: Grados A y B) y 8 sujetos normales. Si bien como resultado de una alteración en la unión a la GGA se observó un cambio en la concentración plasmática total de hidrocloreuro de tamsulosina, la concentración libre (activa) de hidrocloreuro de tamsulosina no cambia significativamente, presentando un cambio modesto (32%) en el aclaramiento intrínseco de hidrocloreuro de tamsulosina libre. Por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática moderada, no requieren un ajuste de la dosis de hidrocloreuro de tamsulosina. Hidrocloreuro de tamsulosina no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada de dutasterida/tamsulosina es una cápsula (0,5 mg/0,4 mg) una vez al día.

Cuando se considere apropiado, dutasterida/tamsulosina se puede utilizar como sustituto de la terapia concomitante de dutasterida más hidrocloreuro de tamsulosina para simplificar el tratamiento.

Cuando sea apropiado clínicamente, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia con dutasterida o hidrocloreuro de tamsulosina 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 puede ejercer la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida-tamsulosina por lo que se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

El uso de dutasterida/tamsulosina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

Dutasterida-tamsulosina está contraindicado en niños menores de 18 años de edad.

Forma de administración

Para uso oral.

Debe indicarse a los pacientes que ingieran las cápsulas enteras, aproximadamente 30 minutos después de la misma comida cada día. Las cápsulas no se deben masticar o abrir. El contacto con el contenido de la cápsula de dutasterida contenida dentro de la cápsula dura puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea.

CONTRAINDICACIONES

Dutasterida Tamsulosina TEVA se encuentra contraindicada en:

- Mujeres, niños y adolescentes.
- Pacientes con hipersensibilidad a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, a la tamsulosina (incluyendo angioedema producido por tamsulosina), soja, maní o alguno de los excipientes incluidos en la sección FÓRMULA.
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El tratamiento de combinación se debe prescribir tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo debido a un posible incremento del riesgo de reacciones adversas (incluyendo insuficiencia cardíaca) y tras haber tenido en cuenta otras opciones de tratamiento alternativas, incluidas las monoterapias.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

El estudio REDUCE, un estudio de 4 años de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, investigó el efecto de 0,5 mg de dutasterida diarios en pacientes con riesgo elevado de padecer cáncer de próstata (incluyendo hombres de 50 a 75 años de edad con niveles de PSA de entre 2,5 a 10 ng/ml y con biopsia prostática negativa 6 meses antes de la inclusión en el estudio) en comparación con placebo. Los resultados de este estudio revelaron una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 en el

grupo de hombres tratados con dutasterida (n=29, 0,9%) en comparación al grupo tratado con placebo (n=19, 0,6%). La relación entre dutasterida y los cánceres de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 no está clara. Por ello, se debe examinar con regularidad a los pacientes en tratamiento con dutasterida/tamsulosina para identificar cáncer de próstata.

Antígeno prostático específico (PSA)

La concentración de antígeno prostático específico en suero (PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. Dutasterida/tamsulosina provoca una disminución en la media de los niveles de PSA en suero de aproximadamente un 50% después de 6 meses de tratamiento.

Se debe establecer un nuevo PSA basal después de 6 meses de tratamiento en aquellos pacientes en tratamiento con dutasterida/tamsulosina. 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 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 para hombres que no se encuentren en tratamiento con inhibidores de la 5-alfa 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 con el uso del PSA como herramienta de apoyo en el diagnóstico del cáncer de próstata tras haber establecido un nuevo nivel basal.

Los niveles totales de PSA en suero vuelven al estado basal al cabo de 6 meses desde la interrupción del tratamiento. El cociente entre el PSA libre y el total permanece constante incluso bajo la influencia de dutasterida/tamsulosina. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en hombres en tratamiento con dutasterida/tamsulosina, no parece necesario realizar ningún ajuste en su valor.

Antes de iniciar el tratamiento con dutasterida/tamsulosina, y posteriormente de forma periódica, se debe realizar 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.

Reacciones adversas cardiovasculares

En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardíaca (término compuesto de acontecimientos notificados principalmente como insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) fue ligeramente mayor entre los sujetos que tomaban la combinación de dutasterida y un antagonista de adrenoreceptores alfa1, principalmente tamsulosina, que entre los sujetos que no tomaban la combinación. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue baja en todos los grupos tratados activamente en comparación con el grupo placebo y otros datos disponibles para dutasterida o antagonistas de adrenoreceptores alfa1 no respaldan la conclusión de un aumento de riesgos cardiovasculares.

Cáncer de mama

En raras ocasiones se han notificado casos de cáncer de mama en hombres que tomaban dutasterida en los ensayos clínicos y durante el periodo poscomercialización. Sin embargo, estudios epidemiológicos no mostraron un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa. Los médicos deben instruir a sus pacientes para que ante cualquier cambio en el tejido mamario, como bultos o secreción del pezón, se lo comuniquen de inmediato.

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 adrenoreceptores alfa1, 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 que, ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) deben sentarse o tumbarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Con el fin de minimizar la posibilidad de desarrollar hipotensión postural, el paciente en tratamiento con antagonistas de adrenoreceptores alfa1 debe estar hemodinámicamente estable antes de comenzar a usar inhibidores de la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

Sintomática:

Se recomienda tener precaución cuando se administren agentes alfa-bloqueantes adrenérgicos, como la tamsulosina, en combinación con inhibidores de PDE5 (p. ej. sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo). Tanto los antagonistas de adrenoreceptores alfa1 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). El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación. No se recomienda el inicio del tratamiento con dutasterida/tamsulosina en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos y equipos de oftalmólogos, deben considerar si los pacientes programados para someterse a cirugía de cataratas, están siendo o han sido tratados con dutasterida/tamsulosina, 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 las cápsulas rotas. Si se produce el contacto con cápsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón.

Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6

La administración concomitante de hidrocloreuro de tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej. ketoconazol) o, en menor medida, con inhibidores potentes de CYP2D6 (p. ej. paroxetina) puede aumentar la exposición a tamsulosina.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de hidrocloreuro de tamsulosina en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe utilizar con precaución en pacientes en tratamiento con inhibidores moderados de CYP3A4, inhibidores potentes o moderados de CYP2D6, una combinación de ambos inhibidores CYP3A4 y CYP2D6 o en pacientes que se conozca que sean metabolizadores lentos de CYP2D6.

Insuficiencia hepática

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

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene propilenglicol

Este medicamento contiene 299,46 mg de propilenglicol monocaprilato, tipo II en cada cápsula (equivalentes a más de 1mg/kg/día, pero menos de 50 mg/kg/día de propilenglicol) y trazas de propilenglicol en la tinta negra

Este medicamento contiene lecitina de soja

Este medicamento contiene trazas de lecitina de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al maní o a la soja.

Este medicamento contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente "exento" de sodio.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con dutasterida/tamsulosina. La siguiente información recoge los datos disponibles de cada uno de sus componentes por separado.

Dutasterida

Para obtener información sobre el descenso de los niveles de PSA sérico durante el tratamiento con dutasterida y directrices relativas a la detección del cáncer de próstata, ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES- Antígeno prostático específico (PSA).

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de 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 glicoproteína P) frente a otros pacientes.

La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (p. 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-alfa-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 todavía más y puede llevar más de 6 meses de tratamiento concomitante para alcanzar un nuevo estado de equilibrio.

La administración de 12 g de colestiramina una hora después de la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida no afectó a la farmacocinética de dutasterida.

Efectos de dutasterida en la farmacocinética de otros fármacos

En un pequeño estudio (n=24) de dos semanas de duración en hombres sanos, dutasterida (0,5 mg administrada diariamente) no afectó a la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Además, en este 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/inhibe al CYP2C9 o al transportador de glicoproteína 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 hidrocloreuro de tamsulosina con medicamentos que pueden producir una disminución de la presión arterial, incluyendo anestésicos, inhibidores de la enzima PDE5 y otros antagonistas de adrenoreceptores alfa1, podría causar un aumento de los efectos hipotensores. Dutasterida-tamsulosina no debe utilizarse en combinación con otros antagonistas de adrenoreceptores alfa1.

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

inhibidor potente de CYP2D6) produjo un aumento de la C_{max} y el AUC de hidroclicloruro de tamsulosina por un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente.

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

La administración concomitante de hidroclicloruro de tamsulosina (0,4 mg) y cimetidina (400 mg cada seis horas durante seis días) produjo un descenso en el aclaramiento (26%) y un aumento en el AUC (44%) de hidroclicloruro de tamsulosina. Se debe tener especial precaución cuando se administre dutasterida-tamsulosina en combinación con cimetidina.

No se ha realizado un estudio de interacción definitivo entre hidroclicloruro de tamsulosina 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 hidroclicloruro de tamsulosina debe realizarse con precaución.

No se han descrito interacciones en la administración simultánea de hidroclicloruro de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipino o teofilina. El uso concomitante con furosemida provoca una caída de los niveles de tamsulosina en plasma, 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, diclofenaco, glibenclamida y simvastatina. Tampoco la tamsulosina modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona.

Fertilidad, 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-alfa 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. Se desconoce si un feto masculino se puede ver 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). Como ocurre con todos los inhibidores de la 5-alfa 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 hidrocloreto de tamsulosina en ratas y conejas hembras preñadas no evidenció daño fetal.

Lactancia

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

Fertilidad

Se ha notificado que dutasterida afecta a las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de los espermatozoides) de hombres sanos. No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

No se han evaluado los efectos del hidrocloreto de tamsulosina en el recuento de espermatozoides o en la función del esperma.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos que dutasterida/tamsulosina puede 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

Los datos que se presentan a continuación hacen referencia a la coadministración de dutasterida y tamsulosina a través del análisis realizado durante 4 años del estudio CombAT (Combinación dutasterida y tamsulosina), una comparación de dutasterida 0,5 mg y tamsulosina 0,4 mg, administrados una vez al día durante cuatro años como coadministración o como monoterapia. Se ha demostrado que existe bioequivalencia entre dutasterida/tamsulosina y la coadministración de dutasterida y tamsulosina. La información sobre los perfiles de eventos adversos de los componentes por separado (dutasterida y tamsulosina) se muestran a continuación. Se debe tener en cuenta que no todos los eventos adversos notificados de los componentes por separado, han sido notificados con dutasterida/tamsulosina. Aún así, estos eventos adversos han sido incluidos para proporcionar información al médico.

Los resultados a 4 años del estudio CombAT han mostrado que la incidencia de cualquier reacción adversa, juzgada como tal por el investigador durante el primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento, fue respectivamente de un 22%, 6%, 4% y 2% para la terapia de combinación dutasterida + tamsulosina, 15%, 6%, 3% y 2% para la monoterapia con dutasterida y un 13%, 5%, 2% y 2% para la monoterapia con tamsulosina. La mayor incidencia de reacciones adversas en el grupo en terapia con la combinación en el primer año de tratamiento fue debida a una incidencia mayor en este grupo de los trastornos del aparato reproductor, específicamente los trastornos en la eyaculación.

En la tabla que figura a continuación, se muestran los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador, comunicados con una incidencia superior o igual al 1% durante el primer año de tratamiento en el estudio CombAT, estudios clínicos de las monoterapias en HBP y el estudio REDUCE.

Adicionalmente, a continuación se incluyen los efectos adversos de tamsulosina en base a la información disponible y de dominio público. La frecuencia de los efectos adversos puede aumentar cuando se administra la terapia de combinación.

Las frecuencias de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos son: 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 del Sistema, los eventos adversos se presentan en orden decreciente según la gravedad.

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas	Dutasterida + Tamsulosina ^a	Dutasterida	Tamsulosina ^c
Trastornos del sistema nervioso	Síncope			Raro
	Mareo	Frecuente		Frecuente
	Dolor de cabeza			Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca (Término compuesto ¹)	Poco frecuente	Poco frecuente ^d	
	Palpitaciones			Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis			Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento			Poco frecuente
	Diarrea			Poco frecuente
	Náuseas			Poco frecuente
	Vómitos			Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema			Raro
	Síndrome de Stevens-Johnson			Muy raro
	Urticaria			Poco frecuente
	Erupción			Poco frecuente
	Prurito			Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Priapismo			Muy raro
	Impotencia ³	Frecuente	Frecuente ^b	
	Libido alterada (disminución)	Frecuente	Frecuente ^b	
	Trastornos en la eyaculación ³ ^	Frecuente	Frecuente ^b	Frecuente
	Alteraciones de la mama ²	Frecuente	Frecuente ^b	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia			Poco frecuente

^a Dutasterida + tamsulosina: información procedente del estudio CombAT - las frecuencias de estos eventos adversos disminuyen durante el periodo de tratamiento, desde el primer hasta el cuarto año.

^b Dutasterida: información procedente de los estudios clínicos en HBP con monoterapias.

^c Tamsulosina: información procedente del Core Safety Profile Europeo de Tamsulosina.

^d Estudio REDUCE (ver sección 5.1).

¹ El término compuesto insuficiencia cardiaca comprende: 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.

² Incluye dolor mamario a la palpación y aumento del tamaño de la mama.

³ Estos eventos adversos sexuales, están asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo monoterapia y combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir tras la suspensión del tratamiento. No se conoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.

[^] Incluye disminución del volumen de semen.

Otros datos

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

Durante los ensayos clínicos y el uso poscomercialización se ha notificado: cáncer de mama en hombres.

Datos poscomercialización

Los eventos adversos a nivel mundial recogidos tras la comercialización del producto se identificaron a partir de informes espontáneos; por lo tanto, la incidencia real no se conoce.

Dutasterida

Trastornos 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

Durante la vigilancia poscomercialización, se ha asociado la terapia con antagonistas de adrenoreceptores alfa1, incluyendo la tamsulosina, a la aparición del Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS), una variante 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a TEVA Argentina a través del teléfono 0800-666-3342 o al correo electrónico: DepartamentoMedico.TEVAAR@tevapharm.com o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: - Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

No se dispone de información sobre los efectos que dutasterida/tamsulosina pueda provocar en caso de sobredosificación. En las siguientes declaraciones, 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 hidrocloreuro de tamsulosina. Se observó hipotensión aguda (presión sanguínea sistólica de 70 mm Hg), 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 cardiaca 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.



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES

DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA: Envases conteniendo 7, 30 y 90 cápsulas duras.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.

Elaborado y acondicionado por:

Leon Farma S.A. C/ La Vallina s/n, Poígono industrial Navatejera, Villaquilambre 24008, León, España.

Acondicionador primario y secundario alternativo:

Licons S.A., Av. Miralcampo, 7, Pol. Ind. Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200, Guadalajara, España.

Acondicionadores secundarios alternativos:

Atdis Pharma S.L., C/ Carraquer, s/n, Pol. Ind. La Quinta R2, Cabanillas del Campo, 19171, Guadalajara, España.

Manantial Integra S.L.U., Polígono Industrial Neinor- Henares E-3, Loc. 23 y 24, Meco, 28880, Madrid, España.

IVAX Argentina S.A. Juan José Castelli 6701, Villa Adelina, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

IVAX ARGENTINA S.A. Juan José Castelli 6701, Villa Adelina, Bs. As. Argentina.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW)

Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA®
DUTASTERIDA TAMSULOSINA 0,5 mg/0,4 mg

IVAX ARGENTINA S.A.

Lote N°:
Vencimiento:



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

30 de abril de 2021

DISPOSICIÓN N° 3081

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59433

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000081-21-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0,4 mg - DUTASTERIDA 0,5 mg - CAPSULA DURA

665584



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1070AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 30 DE ABRIL DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 3081

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59433**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: IVAX ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DUTASTERIDA TAMSULOSINA TEVA

Nombre Genérico (IFA/s): TAMSULOSINA CLORHIDRATO - DUTASTERIDA

Concentración: 0,4 mg - 0,5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0,4 mg - DUTASTERIDA 0,5 mg

Excipiente (s)

GELATINA 150 TIPO B 126,36 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA
GLICEROL 72,01 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 1,61 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E172) 0,059 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 1,133 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 2,02 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,147 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
GELATINA 150 TIPO B CSP 110 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
PROPILENGLICOL MONOCAPRILATO 299,46 mg CAPSULA BLANDA
BUTILHIDROXITOLUENO 0,04 mg CAPSULA BLANDA
CELULOSA MICROCRISTALINA 128,35 mg PELLETS
DIBUTILSEBACATO 5,13 mg PELLETS
POLISORBATO 80 0,3 mg PELLETS
SILICE COLOIDAL HIDRATADA 2,78 mg PELLETS
ESTEARATO DE CALCIO 0,17 mg PELLETS
ACIDO METACRILICO:ETIL ACRILATO COPOLIMERO (1:1) DISPERSION AL 30% 46,8 mg PELLETS

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA PP + DESECANTE

Contenido por envase primario: 7, 30 Y 90 CÁPSULAS DURAS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 7, 30 Y 90 CÁPSULAS DURAS.

Presentaciones: 7, 30, 90

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: G04CA52

Acción terapéutica: Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Reducción del riesgo de retención aguda de orina (RAO) y de cirugía en pacientes con síntomas de moderados a graves de HBP.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LEON FARMA S.A.	C/ LA VALLINA S/N, POÍGONO INDUSTRIAL NAVATEJERA, VILLAQUILAMBRE 24008, LEÓN		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LEON FARMA S.A.	C/ LA VALLINA S/N, POÍGONO INDUSTRIAL NAVATEJERA, VILLAQUILAMBRE 24008, LEÓN		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
LICONSA S.A.	AV. MIRALCAMPO, 7, POL. IND. MIRALCAMPO, AZUQUECA DE HENARES, 19200, GUADALAJARA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ATDIS PHARMA S.L.	C/ CARRAQUER, S/N, POL. IND. LA QUINTA R2, CABANILLAS DEL CAMPO, 19171, GUADALAJARA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
IVAX ARGENTINA S.A.	JUAN JOSE CASTELLI 6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LEON FARMA S.A.	POÍGONO INDUSTRIAL NAVATEJERA, VILLAQUILAMBRE 24008, LEÓN		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
LICONSA S.A.	AV. MIRALCAMPO, 7, POL. IND. MIRALCAMPO, AZUQUECA DE HENARES, 19200, GUADALAJARA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
MANANTIAL INTEGRAL S.L.U.	POLÍGONO INDUSTRIAL NEINOR-HENARES E-3, LOC. 23 Y 24, MECO, 28880, MADRID		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000081-21-0



Ministerio de Salud
Argentina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA