



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

Disposición

Número: DI-2021-4185-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 10 de Junio de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000047-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000047-18-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

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:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DIUFORTAN PLUS y nombre/s genérico/s TAMSULOSINA CLORHIDRATO - DUTASTERIDA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 13/05/2021 10:45:25, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 13/05/2021 10:45:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 13/05/2021 10:45:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 13/05/2021 10:45:25 .

ARTÍCULO 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000047-18-7

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.06.10 12:25:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE PROSPECTO

DIUFORTAN PLUS
DUTASTERIDA 0,5 mg
TAMSULOSINA CLH 0,4 mg
Cápsulas con microgránulos de liberación prolongada
Venta bajo receta
Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Tamsulosina Clorhidrato (como pellets 0,267%) 0,4 mg
Dutasterida (como pellets 0,333%) 0,5 mg

Composición cuali-cuantitativa de los pellets de Tamsulosina clorhidrato:

Tamsulosina HCl: 0,267%
Esferas de azúcar: 62,213%
Talco: 5,54%
Povidona K30: 0,63%
Copolímero de N-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo: 0,35%
Polisorbato 80: 0,07%
Hidroxipropilmetilcelulosa E5: 4,01%
Etilcelulosa: 2,36%
Dietil ftalato: 0,24%
Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo: 21,71%
Trietilcetrato: 2,17%
Hidróxido de sodio: 0,44%

Composición cuali-cuantitativa de los pellets de Dutasterida:

Dutasterida: 0,333%
Esferas de azúcar: 98,027%
Talco: 1,22%
Copolímero de butil-metacrilato: 0,37%
Polietilenglicol 400: 0,05%

Composición cuali-cuantitativa de las cápsulas:

Colorante DC Yellow: 0,04%
Colorante FDC Azorubina: 0,0377%
Colorante FDC Red 40: 0,0846%
Dióxido de titanio: 0,02197%
Gelatina incolora: c.s.p. 100%

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos (Código ATC G04CA52, grupo terapéutico al que pertenece tamsulosina en combinación con dutasterida).

INDICACIONES:

Tratamiento de los síntomas moderados a severos de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB).
Reducción en el riesgo de Retención Urinaria Aguda (RUA) y cirugía en pacientes con síntomas moderados a severos de HPB.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:

Dutasterida-tamsulosina es una combinación de dos fármacos: Dutasterida, un inhibidor dual de la 5- α -reductasa (5 ARI) y clorhidrato de tamsulosina, un antagonista de adrenorreceptores α 1a y α 1d. Estos fármacos tienen mecanismos de acción complementarios que mejoran rápidamente los síntomas, el flujo urinario y reducen el riesgo de Retención Urinaria Aguda (RUA) y la necesidad de cirugía relacionada con HPB. Dutasterida inhibe tanto las isoenzimas de 5- α -reductasa tipo 1 y tipo 2, que son responsables de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT). DHT es el andrógeno principal responsable del crecimiento de la próstata y el desarrollo de la HPB. La tamsulosina inhibe los receptores adrenérgicos α 1a y α 1d en el músculo liso del estroma prostático y cuello de la vejiga. Aproximadamente el 75% de los α 1-receptores en la próstata son del subtipo α 1a.

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción

Dutasterida: Tras la administración oral de una dosis única de 0,5 mg de dutasterida, el tiempo al pico de concentraciones séricas de dutasterida es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60%. La biodisponibilidad de dutasterida no se ve afectada por los alimentos.
Tamsulosina: Se absorbe desde el intestino y es casi completamente biodisponible. Tanto la tasa y grado de absorción de la tamsulosina se reducen cuando se toma dentro de los 30 minutos luego de una comida. La tamsulosina muestra una exposición en plasma proporcional a la dosis.
Después de una dosis única de tamsulosina en el estado postprandial, las concentraciones plasmáticas de tamsulosina hacen un pico alrededor de las 6 horas y, en el estado estacionario, que se alcanza para el día 5 de dosificación múltiple, la $C_{m\acute{a}x}$ media en estado estacionario en pacientes es alrededor de dos tercios más alta que la alcanzada después de una dosis única. Aunque esto se observó en pacientes ancianos, también se esperaría el mismo hallazgo en pacientes más jóvenes.

Distribución

Dutasterida: Tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 l) y se une altamente a las proteínas plasmáticas (>99,5%). Después de la dosificación diaria, las concentraciones de dutasterida en suero alcanzan el 65% de la concentración en estado estacionario después de 1 mes y aproximadamente el 90% después de 3 meses.

Se alcanzan concentraciones séricas del estado estacionario (C_{ss}) de aproximadamente 40 ng/ml después de 6 meses de dosificación con 0,5 mg una vez al día. La partición de dutasterida desde suero a semen promedia un 11,5%.

Tamsulosina: En el hombre, tamsulosina está unida a las proteínas plasmáticas alrededor del 99%. El volumen de distribución es pequeño (alrededor de 0,2 l/kg).

Metabolismo

Dutasterida: Se metaboliza ampliamente in vivo. In vitro, dutasterida se metaboliza mediante el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado.

Tras la dosificación oral de dutasterida 0,5 mg/día para el estado estacionario, un 1,0% a 15,4% (media de 5,4%) de la dosis administrada se excreta en forma de dutasterida inalterada en las heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden el 39%, 21%, 7% y 7% de cada uno de los materiales relacionados con el fármaco y 6 metabolitos menores (menos del

5% cada uno). Sólo se detectan cantidades traza de dutasterida sin modificar (menos del 0,1% de la dosis) en la orina humana.

Tamsulosina: No hay bioconversión enantiomérica del isómero R(-) de clorhidrato de tamsulosina al isómero S(+) en los seres humanos. El clorhidrato de tamsulosina se metaboliza ampliamente mediante las enzimas del citocromo P450 en el hígado y menos del 10% de la dosis se excreta en la orina sin cambios. Sin embargo, no se ha establecido el perfil farmacocinético de los metabolitos en humanos. Los resultados in vitro indican que CYP3A4 y CYP2D6 están involucrados en el metabolismo de la tamsulosina así como algunas otras isoenzimas CYP de menor participación. La inhibición de las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco puede conducir a exposición aumentada a tamsulosina (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los metabolitos del clorhidrato de tamsulosina sufren una conjugación extensa con glucoronato o sulfato antes de su excreción renal.

Eliminación

Dutasterida: La eliminación de dutasterida es dependiente de la dosis y el proceso parece ser descrito por dos vías de eliminación en paralelo, una que es saturable a concentraciones clínicamente relevantes y una que es no saturable. A concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/ml), dutasterida es depurada rápidamente tanto por la vía de eliminación dependiente de la concentración como por la independiente de la concentración. Dosis únicas de 5 mg o menos mostraron evidencia de depuración rápida y una vida media corta de 3 a 9 días. A concentraciones terapéuticas, tras dosis repetidas de 0,5 mg/día, la vía de eliminación lineal, más lenta, es la dominante y la vida media es de aproximadamente 3 a 5 semanas.

Tamsulosina: La tamsulosina y sus metabolitos son excretados principalmente en la orina con alrededor del 9% de la dosis presente en forma de la sustancia activa sin modificar. Tras la administración endovenosa u oral de una formulación de liberación inmediata, la vida media de eliminación de tamsulosina en plasma varía de 5 a 7 horas. Debido a la farmacocinética controlada por la tasa de absorción con cápsulas de tamsulosina de liberación modificada, la vida media de eliminación aparente de tamsulosina en el estado postprandial es aproximadamente 10 horas y en el estado estacionario en pacientes es de aproximadamente 13 horas.

Ancianos

Dutasterida: Se evaluó la farmacocinética de dutasterida en 36 sujetos 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 fue 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 de comparación cruzada de exposición general a clorhidrato de tamsulosina (ABC) y vida media indica que la exposición farmacocinética de clorhidrato de tamsulosina puede estar ligeramente prolongada en hombres ancianos en comparación con voluntarios hombres jóvenes, sanos. El clearance intrínseco es independiente de la unión de clorhidrato de tamsulosina a AAG (del inglés Alfa-1-acid glycoprotein), pero disminuye con la edad, dando como resultado una exposición un 40% más alta (ABC) en sujetos de 55 a 75 años de edad en comparación con sujetos de 20 a 32 años de edad.

Insuficiencia renal

Dutasterida: No se estudió el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasterida. Sin embargo, en orina humana se recupera menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg en el estado estacionario de dutasterida, por lo que no se anticipa ningún aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasterida para los pacientes con insuficiencia renal (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Tamsulosina: Se compararon las farmacocinéticas de clorhidrato de tamsulosina en 6 sujetos con insuficiencia renal leve-moderada ($30 \leq \text{Clcr} < 70$ ml/min/1,73 m²) o moderada-grave ($10 \leq \text{Clcr} < 30$ ml/min/1,73 m²) y 6 sujetos normales ($\text{Clcr} > 90$ ml/min/1,73 m²). Mientras que se observó un cambio en la concentración plasmática general de clorhidrato de tamsulosina como resultado de la unión alterada a AAG, la concentración de clorhidrato de tamsulosina libre (activo), así como el clearance intrínseco, permaneció relativamente constante. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal no requieren un ajuste en la dosificación de cápsulas de clorhidrato de tamsulosina. Sin embargo, no se estudiaron pacientes con enfermedad renal en etapa terminal ($\text{Clcr} < 10$ ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

Dutasterida: No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasterida (Ver CONTRAINDICACIONES). Debido a que dutasterida se elimina principalmente a través del metabolismo se espera que los niveles plasmáticos en estos pacientes sean elevados y la vida media sea prolongada (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Tamsulosina: La farmacocinética del clorhidrato de tamsulosina se comparó en 8 sujetos con disfunción hepática moderada (Clasificación de Child-Pugh: Grados A y B) y 8 sujetos normales. Mientras que se observó un cambio en la concentración plasmática general de clorhidrato de tamsulosina como resultado de una unión alterada a AAG, la concentración de clorhidrato de tamsulosina libre (activo) no cambia significativamente con sólo un cambio modesto (32%) en el clearance intrínseco del clorhidrato de tamsulosina libre. Por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática moderada no requieren un ajuste en la dosificación de clorhidrato de tamsulosina. El clorhidrato de tamsulosina no se estudió en pacientes con disfunción hepática severa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos (incluyendo ancianos)

La dosis recomendada de DIUFORTAN PLUS® es una cápsula (0,5 mg/0,4 mg) tomada oralmente aproximadamente 30 minutos después de la comida una vez al día. Las cápsulas deben tragarse enteras y no masticarse o abrirse. El contacto con los componentes de la cápsula de dutasterida contenida dentro de la cápsula de cubierta dura puede causar irritación de la mucosa orofaríngea.

Cuando sea apropiado, DIUFORTAN PLUS® puede utilizarse para sustituir dutasterida y clorhidrato de tamsulosina concomitantes en una terapia dual existente para simplificar el tratamiento.

Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo desde la monoterapia de dutasterida o clorhidrato de tamsulosina a DIUFORTAN PLUS®.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasterida-tamsulosina. No se prevé ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasterida-tamsulosina, por lo que debe tenerse cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas). En pacientes con insuficiencia hepática severa, el uso de DIUFORTAN PLUS® está contraindicado (Ver CONTRAINDICACIONES)

CONTRAINDICACIONES

DIUFORTAN PLUS® está contraindicado en:

- Mujeres, niños y adolescentes (Ver Embarazo y Lactancia).

- Pacientes con hipersensibilidad a dutasterida, otros inhibidores de la 5- α -reductasa, tamsulosina (incluyendo angioedema inducido por tamsulosina) o cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- Pacientes con insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

DIUFORTAN PLUS® debe prescribirse tras una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio debido al riesgo potencial incrementado de reacciones adversas (incluyendo insuficiencia cardíaca) y después de considerar las opciones de tratamiento alternativas, incluyendo monoterapias.

Insuficiencia cardíaca

En dos estudios clínicos de 4 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de dutasterida y un alfa-bloqueante, principalmente tamsulosina, de lo que fue entre los sujetos que no tomaban la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue baja ($\leq 1\%$) y variable entre los estudios.

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

El tacto rectal, así como otras evaluaciones para el cáncer de próstata u otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la HPB, deben realizarse en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DIUFORTAN PLUS® y luego periódicamente.

La concentración sérica de antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) es un componente importante en la detección del cáncer prostático. DIUFORTAN PLUS® causa una disminución de aproximadamente un 50% en los niveles séricos medios de PSA, después de 6 meses de tratamiento.

Los pacientes tratados con DIUFORTAN PLUS® deben tener un nuevo nivel basal de PSA establecido luego de 6 meses de tratamiento con DIUFORTAN PLUS®. Se recomienda un monitoreo posterior regular de los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado de los niveles más bajos de PSA durante el tratamiento con DIUFORTAN PLUS® pueden indicar la presencia de cáncer de próstata (particularmente cáncer de alto grado) o un no cumplimiento con el tratamiento con DIUFORTAN PLUS®, y debe ser cuidadosamente evaluado, incluso si esos valores se encuentren aún en el rango normal para hombres no tratados con un inhibidor de la 5- α -reductasa. En la interpretación de un valor de PSA para un paciente tratado con DIUFORTAN PLUS®, para comparación deben usarse valores previos de PSA realizados durante el tratamiento con dutasterida.

El tratamiento con DIUFORTAN PLUS® no interfiere con el uso de PSA como una herramienta para asistir el diagnóstico del cáncer de próstata luego de que se establezca un nuevo nivel basal.

Los niveles de PSA sérico total regresan a los valores iniciales dentro de los 6 meses de la discontinuación del tratamiento. La relación entre PSA libre y total permanece constante incluso bajo la influencia de DIUFORTAN PLUS®. Si los médicos eligen usar porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en los hombres sometidos a terapia con DIUFORTAN PLUS®, no parece ser necesario realizar el ajuste a este valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

Los resultados de un estudio clínico en hombres con aumento del riesgo de cáncer de próstata revelaron una mayor incidencia de cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 en los hombres tratados con dutasterida en comparación con placebo. La relación entre dutasterida y cáncer de próstata de alto grado no es clara.

Los hombres que toman DIUFORTAN PLUS® deben ser evaluados en forma regular por riesgo de cáncer de próstata incluyendo una prueba de PSA.

Insuficiencia renal

El tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr < 10 ml/min/1.73 m²) debe enfocarse con precaución dado que estos pacientes no se han estudiado.

Hipotensión

Ortostática: Al igual que con otros alfa-bloqueantes puede producirse una reducción de la presión arterial durante el tratamiento con tamsulosina, como resultado de lo cual, raramente, puede ocurrir síncope. Los pacientes que comienzan el tratamiento con DIUFORTAN PLUS® deben ser advertidos de sentarse o acostarse ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos, debilidad) hasta que los síntomas se resuelvan. Con el fin de minimizar el potencial desarrollo de una hipotensión postural el paciente debe ser hemodinámicamente estable en la terapia alfa-bloqueante previo a iniciar el uso de inhibidores PDE5 (5-fosfodiesterasa).

Sintomática: Se recomienda precaución cuando agentes bloqueantes adrenérgicos alfa, incluyendo tamsulosina, se coadministran con inhibidores PDE5 (por ejemplo sildenafil, tadalafil, vardenafil). Los bloqueantes adrenérgicos alfa y los inhibidores PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión sanguínea. El uso concomitante de ambas clases de medicamentos puede potencialmente causar hipotensión sintomática (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio

Se ha observado Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con tamsulosina. El IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones de procedimiento durante la operación. Por lo tanto, no se recomienda el inicio de la terapia con DIUFORTAN PLUS® en pacientes para quienes se ha programado cirugía de cataratas.

Durante la evaluación pre-operatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deben considerar si los pacientes con cirugía de cataratas programada están siendo o han sido tratados con DIUFORTAN PLUS® a fin de garantizar que tengan lugar las medidas apropiadas para el manejo del IFIS durante la cirugía.

La interrupción de tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas es considerada útil en forma anecdótica, pero el beneficio y la duración de la interrupción del tratamiento antes de la cirugía de cataratas todavía no se han establecido.

Cápsulas con derrames

Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con derrames de las cápsulas (Ver Embarazo y Lactancia). Si se tiene contacto con derrames de cápsulas, el área de contacto debe lavarse inmediatamente con agua y jabón.

Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol), o en menor medida, con inhibidores potentes de CYP2D6 (por ejemplo paroxetina) pueden aumentar la exposición a tamsulosina (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). No se recomienda clorhidrato de tamsulosina en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 y debe ser usado con precaución en pacientes que toman un inhibidor potente de CYP2D6 (por ejemplo paroxetina).

Clorhidrato de tamsulosina debe ser usado con precaución en pacientes que toman un inhibidor moderado de CYP3A4 (por ejemplo eritromicina) en combinación tanto con un inhibidor potente (por ejemplo paroxetina) o moderado (por ejemplo terbinafina) de CYP2D6, o en pacientes que se sabe son pobre metabolizadores de CYP2D6.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado DIUFORTAN PLUS® en pacientes con enfermedad hepática. Se debe tener precaución en la administración de DIUFORTAN PLUS® a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada

Neoplasia mamaria

Se ha reportado cáncer mamario en hombres tratados con dutasterida en estudios clínicos y durante el período post-comercialización. Los médicos deben instruir a sus pacientes a reportar rápidamente cualquier cambio en su tejido mamario como un bulto o secreciones del pezón. Actualmente no es claro si hay una relación causal entre la ocurrencia del cáncer de mama en hombres y el uso prolongado de dutasterida.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

No se han realizado estudios de interacción de fármacos para DIUFORTAN PLUS®. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales

Dutasterida

Para obtener información sobre la disminución de los niveles séricos de PSA durante el tratamiento con dutasterida y orientación con respecto a la detección del cáncer de próstata, por favor ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de dutasterida

Uso concomitante con inhibidores de CYP3A4 y/o glicoproteína P: Dutasterida se elimina principalmente por metabolismo. Los estudios in vitro indican que este metabolismo es catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se realizaron estudios formales de interacción con inhibidores potentes de CYP3A4. Sin embargo, en un estudio de farmacocinética poblacional, las concentraciones de dutasterida en suero fueron en promedio 1,6 a 1,8 veces mayor, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados del CYP3A4 e inhibidores de la glicoproteína P) que en otros pacientes.

La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos que son inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administradas por vía oral) puede aumentar las concentraciones séricas de dutasterida. No es probable la inhibición adicional de la 5- α -reductasa en la exposición aumentada a dutasterida. Sin embargo, se puede considerar una reducción de la frecuencia de dosificación de dutasterida si se observan efectos secundarios. Cabe señalar que en el caso de inhibición enzimática, la vida media larga puede prolongarse adicionalmente y puede llevar más de seis meses de terapia concurrente antes de que se alcance un nuevo estado estacionario.

Efectos de dutasterida sobre la farmacocinética de otros fármacos

En un pequeño estudio en hombres sanos, dutasterida (0,5 mg al día) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Tampoco hubo ninguna indicación de una interacción farmacodinámica en este estudio.

Dutasterida no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o digoxina. Esto indica que dutasterida no inhibe/induce el CYP2C9 o el transportador de la glicoproteína P. Estudios de interacción in vitro indican que dutasterida no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

Tamsulosina

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con fármacos que pueden reducir la presión arterial, incluyendo agentes anestésicos, inhibidores PDE5 y otros bloqueantes adrenérgicos alfa-1 puede conducir a la intensificación de los efectos hipotensores. Dutasterida-tamsulosina no debe utilizarse en combinación con otros bloqueantes adrenérgicos alfa-1.

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina y ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A4) resultó en un incremento de $C_{máx}$ y ABC de clorhidrato de tamsulosina en un factor de 2,2 y 2,8 respectivamente. La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina y paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6) resultó en un incremento de $C_{máx}$ y ABC de clorhidrato de tamsulosina en un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente. Un incremento similar es esperable en la exposición de metabolizadores leves de CYP2D6 en comparación con metabolizadores potentes cuando se coadministran con un inhibidor potente de CYP3A4. Los efectos de coadministración de ambos inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6 con clorhidrato de tamsulosina no han sido evaluados clínicamente, sin embargo hay potencialmente un incremento significativo en la exposición a tamsulosina (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina (0,4 mg) y cimetidina (400 mg cada seis horas durante seis días) dio como resultado una disminución en el clearance (26%) y un aumento en el ABC (44%) de clorhidrato de tamsulosina. Se debe tener precaución cuando dutasterida-tamsulosina se utiliza en combinación con cimetidina.

No se ha realizado un estudio definitivo de interacción fármaco-fármaco entre clorhidrato de tamsulosina y warfarina. Los resultados de los estudios limitados *in vitro* e *in vivo* no son concluyentes. Debe tenerse precaución con la administración concomitante de warfarina y clorhidrato de tamsulosina. No se observaron interacciones cuando se administró concomitantemente clorhidrato de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipina o teofilina. La furosemida concomitante provoca una disminución de los niveles plasmáticos de tamsulosina, pero como los niveles permanecen dentro del rango normal no necesita ajustarse la posología.

In vitro, ni diazepam ni propranolol, triclormetiazida, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida y simvastatina cambian la fracción libre de tamsulosina en el plasma humano. Tamsulosina tampoco cambia las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida.

No se observaron interacciones a nivel del metabolismo hepático durante estudios *in vitro* con fracciones microsomales de hígado (representativas del sistema enzimático de metabolismo del fármaco ligado al citocromo P450), que incluyeron amitriptilina, salbutamol y glibenclamida. El diclofenac sin embargo, puede aumentar la tasa de eliminación de tamsulosina.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD:

Dutasterida y el clorhidrato de tamsulosina fueron evaluados ampliamente en pruebas de toxicidad en animales y los hallazgos fueron consistentes con las acciones farmacológicas conocidas de los inhibidores de la 5- α -reductasa y los bloqueantes alfa adrenérgicos. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible para los componentes individuales.

Dutasterida

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

Los estudios de toxicidad de la reproducción en ratas macho mostraron 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 (provocados por el efecto farmacológico de dutasterida). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Como con otros inhibidores de la 5- α -reductasa, se observó feminización de fetos macho en ratas y conejos cuando se administró dutasterida durante la gestación. Se encontró dutasterida en sangre de ratas hembra después de aparearse con machos tratados con dutasterida. Cuando se administró primates durante la gestación, no se observó feminización de los fetos macho a exposiciones a sangre suficientemente superiores a las que probablemente ocurran a través del semen humano. Es improbable que un feto macho se vea negativamente afectado después de una transferencia seminal de dutasterida.

Tamsulosina

LAZAR

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

En estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones, el clorhidrato de tamsulosina produjo un aumento de la incidencia de cambios proliferativos en la glándula mamaria en hembras. Estos hallazgos, los cuales probablemente están mediados por hiperprolactinemia y solamente ocurren a niveles de dosis altas, se consideran sin relevancia clínica.

Las dosis altas de clorhidrato de tamsulosina dieron como resultado una reducción reversible en la fertilidad de ratas macho considerada posiblemente debida a cambios en el contenido del semen o alteración en la eyaculación. No se evaluaron los efectos de tamsulosina sobre los recuentos de espermatozoides o la función espermática.

La administración de clorhidrato de tamsulosina a ratas y conejas preñadas a dosis mayores a la terapéutica no mostró evidencia de daño fetal.

Embarazo y Lactancia

DIUFORTAN PLUS® está contraindicado para el uso por mujeres. No se han realizado estudios para investigar el efecto de DIUFORTAN PLUS® sobre el embarazo, la lactancia y la fertilidad. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible de estudios con los componentes individuales (Ver Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad).

Fertilidad

Se ha informado que dutasterida afecta las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de los espermatozoides) en hombres sanos (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas). No puede excluirse la posibilidad de una reducción en fertilidad masculina.

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

Embarazo

Como con otros inhibidores de la 5- α -reductasa, dutasterida inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y puede, si se administra a una mujer que lleva un feto masculino, inhibir el desarrollo de los genitales externos del feto (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se han recuperado pequeñas cantidades de dutasterida del semen de sujetos que recibieron dutasterida. Se desconoce si un feto masculino se ve perjudicado si su madre está expuesta al semen de un paciente en tratamiento con dutasterida. Como con todos los inhibidores de la 5- α -reductasa, cuando la pareja del paciente está o pudiera estar potencialmente embarazada, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante el uso de un preservativo.

La administración de clorhidrato de tamsulosina a ratas y conejas preñadas no mostró evidencia de daño fetal. Para información sobre datos preclínicos, ver Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad.

Lactancia

No se conoce si dutasterida o tamsulosina se excretan en la leche materna humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de DIUFORTAN PLUS® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes deben ser informados de la posible ocurrencia de síntomas relacionados con la hipotensión ortostática, tales como mareo cuando toman DIUFORTAN PLUS®.

REACCIONES ADVERSAS:

Los datos presentados aquí se refieren a la co-administración de dutasterida y tamsulosina a partir de datos extraídos en ensayos clínicos. También se proporciona información sobre los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales (dutasterida y tamsulosina). Tener en cuenta que

no todos los eventos adversos reportados con los componentes individuales se han reportado con la asociación fija y se han incluido para información del prescriptor.

Se ha demostrado que la incidencia de cualquier evento adverso considerado como relacionado con el fármaco durante el primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento fue respectivamente del 22%, 6%, 4% y 2% para la terapia de co-administración de dutasterida + tamsulosina, del 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 eventos adversos en el grupo de terapia de co-administración en el primer año de tratamiento fue debido a una mayor incidencia de trastornos reproductivos, específicamente trastornos de la eyaculación, observada en este grupo.

Los eventos adversos considerados como relacionados con el fármaco han sido informados con una incidencia mayor o igual al 1% durante el primer año de tratamiento en estudios clínicos y se muestran en el cuadro siguiente. Además, las reacciones adversas de tamsulosina a continuación se basan en información disponible de dominio público. Las frecuencias de los eventos adversos pueden aumentar cuando se utiliza la terapia de combinación.

Las frecuencias de las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos:

Comunes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$, Poco comunes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, Raramente: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$, Muy raramente: $< 1/10.000$. Dentro de cada agrupación de Clase de sistema orgánico, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas	Dutasterida + tamsulosina ^a	Dutasterida	Tamsulosina ^c
Trastornos del sistema nervioso	Sincope	-	-	Raramente
	Mareos	Comunes	-	Comunes
	Dolor de cabeza	-	-	Poco comunes
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca (término compuesto ¹)	Poco comunes	-	-
	Palpitaciones	-	-	Poco comunes
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	-	-	Poco comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Rinitis	-	-	Poco comunes
Trastornos gastrointestinales	Constipación	-	-	Poco comunes
	Diarrea	-	-	Poco comunes
	Nauseas	-	-	Poco comunes
	Vómitos	-	-	Poco comunes
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Angioedema	-	-	Raramente
	Síndrome Stevens- Johnson	-	-	Muy raramente
	Urticaria	-	-	Poco comunes
	Erupción cutánea	-	-	Poco comunes
	Prurito	-	-	Poco comunes
	Priapismo	-	-	Muy raramente
	Impotencia	Comunes	Comunes	-

Trastornos del sistema reproductor y de mama	Alteración (disminución) de la libido ³	Comunes	Comunes ^b	-
	Trastornos de eyaculación ³	Comunes	Comunes ^b	Comunes
	Trastornos de mama ²	Comunes	Comunes ^b	-
Trastornos generales y del sitio de administración	Astenia	-	-	Poco comunes

a. Dutasterida + tamsulosina: las frecuencias de estos eventos adversos decrecen durante el tiempo de tratamiento, del año 1 al año 4.

b. Dutasterida: De los estudios clínicos de monoterapia para HPB.

c. Tamsulosina: Del Perfil de Seguridad Básico de la UE para tamsulosina.

1. Insuficiencia cardíaca es un término compuesto que reúne Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia ventricular, insuficiencia cardiopulmonar, cardiomiopatía congestiva.

2. Incluye sensibilidad y aumento del tamaño de las mamas.

3. Estos eventos adversos sexuales son asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir luego de la discontinuación del tratamiento. El rol de dutasterida en esta persistencia es desconocido.

Datos post-comercialización

Los eventos adversos de la experiencia post-comercialización alrededor del mundo se han identificado de reportes post-comercialización espontáneos; por lo tanto se desconoce la incidencia real.

Dutasterida:

Trastornos del sistema inmune: Reacciones alérgicas, incluyendo erupción cutánea, prurito, urticaria, edema localizado, y angioedema.

Trastornos psiquiátricos: Depresión.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Alopecia (primariamente pérdida de pelo corporal), hipertrichosis, poco frecuente.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: Dolor e hinchazón testicular.

Tamsulosina:

Durante la vigilancia post-comercialización, reportes de Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, durante cirugía de cataratas se han asociado con terapia con bloqueantes α -1, incluyendo tamsulosina (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Adicionalmente fibrilación atrial, arritmia, taquicardia y disnea se han reportado en asociación con el uso de tamsulosina. La frecuencia de los eventos y el rol de tamsulosina en su causa no pueden determinarse con fiabilidad.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay datos disponibles con respecto a sobredosificación con DIUFORTAN PLUS®. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales.

Dutasterida

LAZAR

En estudios con voluntarios, dosis únicas diarias de dutasterida de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) se administraron durante 7 días sin preocupaciones de seguridad significativas. En estudios clínicos, se administraron dosis de 5 mg diarios a sujetos durante 6 meses sin efectos adversos adicionales a los observados con dosis terapéuticas de 0,5 mg. No hay antídoto específico para dutasterida, por lo tanto, en casos de sospecha de una sobredosificación debe darse tratamiento sintomático y de apoyo según el caso.

Tamsulosina

Se informó sobredosis aguda con 5 mg de clorhidrato de tamsulosina. Se observaron hipotensión aguda (presión arterial sistólica de 70 mm Hg), vómitos y diarrea. En caso de hipotensión aguda que ocurre después de una sobredosificación debe darse apoyo cardiovascular. La presión arterial se puede restaurar y el ritmo cardíaco retornarse a la normalidad recostando al paciente. Si esto no ayuda pueden emplearse expansores de volumen y cuando sea necesario, vasoconstrictores. Debe controlarse la función renal y aplicarse medidas generales de apoyo. Es poco probable que la diálisis sea de ayuda dado que tamsulosina está muy altamente unida a las proteínas plasmáticas.

Pueden tomarse medidas tales como vómitos para impedir la absorción. Cuando se involucran grandes cantidades puede aplicarse lavado gástrico y puede administrarse carbón activado y un laxante osmótico, como el sulfato de sodio.

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

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 30, 60 y 100 cápsulas siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

CONSERVACIÓN:

En su envase original, a temperatura ambiente (15° - 30° C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. De Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Laprida N°43, Avellaneda, CP 1870, Prov. De Buenos Aires.

Fecha última revisión del prospecto:...



CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218



ZIFFER Elena Rut
CUIL 27135122608



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

LAZAR

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

DIUFORTAN PLUS
DUTASTERIDA 0,5 mg
TAMSULOSINA CLH 0,4 mg

Cápsulas con microgránulos de liberación prolongada

Dr. Lazar Cía. S.A.Q. e I.
Industria Argentina

Lote:..... Vence:.....



CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218



ZIFFER Elena Rut
CUIL 27135122608



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ESTUCHE

DIUFORTAN PLUS
DUTASTERIDA 0,5 mg
TAMSULOSINA CLH 0,4 mg
Cápsulas con microgránulos de liberación prolongada
Venta bajo receta
Industria Argentina

Contenido:

30 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Tamsulosina Clorhidrato (como pellets 0,267%) 0,4 mg
Dutasterida (como pellets 0,333%) 0,5 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente (15° - 30° C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. De Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Laprida N° 43, Avellaneda, CP 1870, Prov. De Buenos Aires.
Lote:..... Vence:.....

NOTA:

El mismo texto acompañará a los envases conteniendo 60 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada.

LAZAR

DIUFORTAN PLUS
DUTASTERIDA 0,5 mg
TAMSULOSINA CLH 0,4 mg

Cápsulas con microgránulos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido:

100 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Tamsulosina Clorhidrato (como pellets 0,267%) 0,4 mg

Dutasterida (como pellets 0,333%) 0,5 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente (15° - 30° C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. De Buenos Aires

Dirección Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en:

Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laprida N° 43, Avellaneda, CP 1870, Prov. De Buenos Aires.

Lote:..... Vence:.....



CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218



ZIFFER Elena Rut
CUIL 27135122608



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

DIUFORTAN PLUS
DUTASTERIDA 0,5 mg
TAMSULOSINA CLH 0,4 mg
Cápsulas con microgránulos de liberación prolongada
Venta bajo receta
Industria Argentina

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A USAR EL MEDICAMENTO.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Composición:

Cada cápsula de DIUFORTAN PLUS contiene:

Tamsulosina Clorhidrato (como pellets 0,267%) 0,4 mg
Dutasterida (como pellets 0,333%)..... 0,5 mg

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Diufortan Plus y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Diufortan Plus.
3. ¿Cómo utilizar Diufortan Plus?
4. Posibles eventos adversos.
5. Conservación de Diufortan Plus.
6. Información adicional.

1. ¿Qué es Diufortan Plus y para qué se utiliza?

Diufortan Plus se utiliza en varones para tratar el agrandamiento prostático conocido como hiperplasia benigna de próstata. Este aumento de tamaño de la próstata es favorecido por una hormona: la dihidrotestosterona.

Diufortan Plus 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 alfabloqueantes. A medida que la próstata aumenta de tamaño, puede producir problemas urinarios tales como dificultad en el flujo de la orina y necesidad de orinar con más frecuencia. También puede causar que el chorro de la orina sea menor y menos fuerte. Sin tratamiento, hay riesgo de que el flujo de la orina se bloquee por completo (retención aguda de orina), lo cual requeriría atención de urgencia. En algunas ocasiones puede ser necesaria la cirugía

para reducir el tamaño de la próstata o para quitarla. La dutasterida disminuye los niveles de dihidrotestosterona 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, facilitando la micción y mejorando rápidamente los síntomas.

2. Antes de utilizar Diufortan Plus.

No utilice Diufortan Plus:

- Si es alérgico (hipersensible) a dutasterida, a otros inhibidores de la enzima 5-alfa reductasa, a tamsulosina, o a cualquiera de los demás componentes de Diufortan Plus.
- Si tiene la tensión arterial baja, o ha padecido mareos o desmayos ante cambios de posición (al pasar de posición acostado a parado, o de sentado a parado).
- Si padece alguna enfermedad grave del hígado.

Este medicamento es sólo para varones adultos. No lo deben utilizar mujeres, niños o adolescentes.

Advertencias y precauciones:

En algunos estudios clínicos, hubo un número mayor de pacientes que tomaban dutasterida y otro medicamento llamado alfabloqueante, como tamsulosina, que experimentaron insuficiencia cardíaca (el corazón no bombea sangre con eficiencia) en comparación con los pacientes que utilizaron sólo dutasterida o sólo un alfabloqueante.

Asegúrese de que su médico sabe si usted tiene problemas con su hígado: Si tiene alguna enfermedad que afecte a su hígado, puede que necesite alguna revisión adicional durante su tratamiento con Diufortan Plus.

Cirugía de cataratas (cristalino opaco): Si va a operarse de cataratas, su médico podría pedirle que deje de utilizar Diufortan Plus durante un tiempo antes de la operación. Antes de la operación, advierta a su oftalmólogo de que está tomando Diufortan Plus o tamsulosina (o si los ha tomado anteriormente). El cirujano deberá adoptar ciertas precauciones para evitar complicaciones durante la operación.

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

Use un preservativo en sus relaciones sexuales: La dutasterida se ha encontrado en el semen de los hombres que toman Diufortan Plus. Si su pareja está embarazada o cree que pudiera estarlo, debe evitar que ella esté expuesta a su semen, ya que la dutasterida podría afectar al desarrollo normal del bebé varón.

La dutasterida provoca disminución del recuento de espermatozoides, su movilidad y el volumen del semen. Esto puede reducir su fertilidad.

Diufortan Plus afecta el análisis de PSA (antígeno prostático específico) que se utiliza algunas veces para detectar el cáncer de próstata. Su médico puede solicitarle este análisis pero debe saber que usted está siendo tratado con Diufortan Plus para poder interpretar correctamente los resultados. Si le solicitan un análisis de sangre para determinar su PSA, informe a su médico que está tomando Diufortan Plus. Los hombres en tratamiento con Diufortan Plus, deben tener un control regular de su PSA. En un estudio clínico realizado en varones con riesgo aumentado de sufrir cáncer de próstata, los varones que utilizaron dutasterida presentaron con mayor frecuencia, un tipo de cáncer de próstata grave que los que no utilizaron aquella droga. El efecto de Diufortan Plus sobre estos tipos graves de cáncer de próstata no está claro.

Diufortan Plus puede causar aumento de tamaño de la mama y dolor a la palpación: Si esto le causa molestias, o si nota bultos en la mama o secreción del pezón consulte con su médico.

Consulte a su médico: si tiene cualquier duda relacionada con la toma de Diufortan Plus.

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. No tome Diufortan Plus con otros alfabloqueantes (para la próstata aumentada de tamaño o la tensión arterial alta). Ciertos medicamentos pueden interaccionar con Diufortan Plus lo que puede favorecer que usted experimente eventos adversos. Algunos de estos medicamentos son: Verapamilo o diltiazem. Ritonavir o indinavir. Itraconazol o ketoconazol. Warfarina. Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos medicamentos.

Toma de Diufortan Plus con alimentos y bebidas:

Debe tomar Diufortan Plus 30 minutos después de la misma comida cada día.

Embarazo y lactancia:

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

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 podría afectar al desarrollo normal del bebé varón.

Conducción y uso de máquinas: Algunas personas pueden sufrir mareos durante el tratamiento con Diufortan Plus, 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.

3. ¿Cómo utilizar Diufortan Plus?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Diufortan Plus indicadas por su médico. Si no toma Diufortan Plus de forma regular, el control de sus niveles de PSA puede verse afectado. Consulte a su médico si tiene dudas.

¿Qué dosis debe utilizar?

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

¿Cómo utilizarlo?

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.

Si olvidó utilizar Diufortan Plus

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

No interrumpa el tratamiento con Diufortan Plus sin consultar antes a su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles eventos adversos:

Al igual que todos los medicamentos, Diufortan Plus puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacción alérgica:

Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir: Erupción cutánea (que puede dar picazón). Hinchazón de los párpados, cara, labios, brazos y piernas. Debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico si experimenta cualquiera de estos síntomas y dejar de utilizar Diufortan Plus.

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

Eventos adversos frecuentes:

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes que toman Diufortan Plus: Impotencia (incapacidad para conseguir o mantener una erección). Deseo sexual

LAZAR

disminuido. Dificultad en la eyaculación. Aumento de tamaño mamario y/o dolor mamario a la palpación. Mareo.

Eventos adversos poco frecuentes:

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes: 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 hinchazón en tobillos y piernas). Descenso 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. Picazón o goteo nasal (rinitis). Erupción cutánea, picazón. Pérdida de pelo (generalmente del cuerpo) o crecimiento de pelo.

Eventos adversos raros:

En menos de 1 de cada 1.000 pacientes: Hinchazón de los párpados, cara, labios, brazos y piernas (angioedema).

Eventos adversos muy raros:

En menos de 1 de cada 10.000 pacientes: Erección prolongada y dolorosa del pene (priapismo).

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si presenta cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez teléfono: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777.

5. Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente (15° - 30° C).

¿Tiene Ud. alguna pregunta?

Laboratorio Dr. Lazar

011-5550-2900

www.lazar.com.ar

ANMAT Responde

0800-333-1234

LAZAR

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

Presentaciones:

Envase conteniendo 30, 60 y 100 cápsulas siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en:
Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Laprida N° 43, Avellaneda, CP 1870, Prov. De Buenos Aires.

Fecha última revisión del prospecto:.....



CASAS Daniela Andrea
CUIL 27182854218



ZIFFER Elena Rut
CUIL 27135122608



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

14 de junio de 2021

DISPOSICIÓN N° 4185

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

CERTIFICADO N° 59470

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000047-18-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0,4 mg - DUTASTERIDA 0,5 mg - CAPSULA CON
MICROGRANULOS DE LIBERACION PROLONGADA

666313



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
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1



Buenos Aires, 14 DE JUNIO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 4185

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59470**

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

Razón Social: DR. LAZAR Y CIA. S.A.QUIMICA E INDUSTRIAL

Nº de Legajo de la empresa: 6535

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DIUFORTAN PLUS

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

Concentración: 0,4 mg - 0,5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS DE LIBERACION PROLONGADA

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)

POVIDONA K 30 0,95 mg PELLETS
COPOLIMERO DE ACETATO DE VINILO Y VINILPIRROLIDONA 0,53 mg PELLETS
POLISORBATO 80 0,11 mg PELLETS
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 6,02 mg PELLETS
ETILCELULOSA 3,54 mg PELLETS
DIETILFTALATO 0,36 mg PELLETS
COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO Y ACRILATO DE ETILO (1:1) 32,57 mg PELLETS
ESFERAS DE AZUCAR 240,36 mg PELLETS
TALCO 10,14 mg PELLETS
GELATINA CSP 90 mg CÁPSULA
TRIETILCITRATO 3,26 mg PELLETS
HIDROXIDO DE SODIO 0,66 mg PELLETS
COPOLIMERO BASICO DE METACRILATO DE BUTILO 0,56 mg PELLETS
POLIETILENGLICOL 400 0,08 mg PELLETS
COLORANTE ROJO F.D.Y C. N° 40 0,076 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,02 mg CÁPSULA
COLORANTE D Y C AMARILLO N°10 0,036 mg CÁPSULA
COLORANTE ROJO F.D.Y C. N° 3 0,034 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30, 60 Y 100 CÁPSULAS SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Presentaciones: 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

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 (Código ATC G04CA52, grupo terapéutico al que pertenece tamsulosina en combinación con dutasterida).

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas moderados a severos de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB). Reducción en el riesgo de Retención Urinaria Aguda (RUA) y cirugía en pacientes con síntomas moderados a severos de HPB.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA N° 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA N° 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA 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



c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149-15	AV. VELEZ SANSFIELD 5853/55	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000047-18-7



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