



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-9058-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Diciembre de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000382-16-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000382-16-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C 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 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C 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 URALOS 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 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

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_VERSION03.PDF / 0 - 20/11/2020 08:52:53, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 20/11/2020 08:52:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 20/11/2020 08:52:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 20/11/2020 08:52:53 .

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. Inscríbase 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° 1-0047-2000-000382-16-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.12.11 16:23:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
CONSULTE A SU MÉDICO

URALOS PLUS
DUTASTERIDA 0,500 mg
TAMSULOSINA 0,4 mg

Cápsulas con microgranulos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **URALOS PLUS** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmula

Cada cápsula contiene:

PELLETS: DUTASTERIDA (como pellets de Tamsulosina clorhidrato y dutasterida) 0,500 mg; TAMSULOSINA CLORHIDRATO (como pellets de Tamsulosina clorhidrato y dutasterida) 0,400 mg; Azúcar; Talco; Povidona K-30; Copovidona; Polisorbato 80; Hypromelosa; Etilcelulosa; Dietil ftalato; Copolímero de Ácido Metacrilico y Etil Metacrilato (Dispersión al 30%); Trietilcitrate; Hidróxido de Sodio; Copolímero Básico de Metacrilato de Butilo; Polietilenglicol 400. Cápsulas de gelatina rígida: Dióxido de titanio; Gelatina; Azorrubina (C.I. 14720); Azul Brillante (C.I. 42090).

¿Qué es URALOS PLUS y para qué se usa?

URALOS PLUS se utiliza en hombres para tratar la próstata aumentada de tamaño (*hiperplasia benigna de próstata*) – un crecimiento no cancerígeno de la próstata causado por producir en exceso una hormona que es la dihidrotestosterona.

URALOS 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 *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.

Antes de usar URALOS PLUS

No use URALOS PLUS si

- es una mujer (porque este medicamento es solo para hombres).
 - es un niño o adolescente menor de 18 años de edad.
 - es alérgico a la dutasterida, a otros inhibidores de la enzima 5-alfa reductasa, a tamsulosina, a la soja, el cacahuete o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
 - Tiene la tensión arterial baja, lo que le hace sentir mareo, vahídos o desmayos (hipotensión ortostática).
 - Padece alguna enfermedad grave del hígado.
- Si piensa que sufre alguna de estas situaciones, no tome este medicamento hasta que lo ha consultado con su médico.

Tenga especial cuidado con URALOS PLUS

-Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a URALOS PLUS

- En algunos estudios clínicos, hubo un número mayor de pacientes que tomaban dutasterida y otro medicamento llamado alfa bloqueante, como tamsulosina, que experimentaron insuficiencia cardíaca en comparación con los pacientes que tomaron solo dutasterida o solo un alfa bloqueante. Insuficiencia cardíaca significa que su corazón no bombea la sangre como debe.
- Asegúrese de que su médico sepa si tiene problemas con su hígado. Si tiene alguna enfermedad que afecte a su hígado, puede que necesite alguna revisión adicional durante su tratamiento con URALOS PLUS.
- Asegúrese de que su médico sepa si tiene problemas graves en el riñón.
- Cirugía de cataratas (cristalino opaco). Si va a operarse de cataratas, su médico podría pedirle que deje de tomar URALOS PLUS o tamsulosina (o si los ha tomado

anteriormente). Su especialista necesitará tomar las precauciones adecuadas para evitar complicaciones durante la operación.

- Las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con las cápsulas rotas de URALOS 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 preservativo en sus relaciones sexuales. La dutasterida se ha encontrado en el semen de los hombres que toman URALOS PLUS. 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, su movilidad y el volumen del semen. Esto puede reducir su fertilidad.

- URALOS PLUS afecta el análisis de PSA en suero (antígeno prostático específico) 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 el PSA, informe a su médico de que está tomando URALOS PLUS.

Los hombres en tratamiento con URALOS PLUS, deben tener un control regular de su PSA.

- En un estudio clínico realizado en hombres con riesgo aumentado 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.

- URALOS 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, ya que estos cambios pueden ser signos de una enfermedad grave, como el cáncer de mama.

➤ Consulte a su médico o farmacéutico si tiene cualquier duda relacionada con la toma de URALOS PLUS.

Toma simultánea de otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome URALOS PLUS con estos medicamentos

- Otros alfa bloqueantes (para la próstata aumentada de tamaño o la tensión arterial alta).
- Ketoconazol (utilizado para tratar infecciones provocadas por hongos).

Ciertos medicamentos pueden interactuar con URALOS PLUS lo que puede favorecer que usted experimente efectos adversos. Algunos de estos medicamentos son

- Inhibidores de la enzima PDE5 (utilizados para alcanzar o mantener una erección) como vardenafilo, sildenafil citrato y tadalafilo.
- Verapamilo o diltiazem (para la tensión elevada).
- Ritonavir o indinavir (para el SIDA).
- Itraconazol o ketoconazol (para infecciones causadas por hongos).
- Nefadozona (un antidepresivo).
- Cimetidina (para la úlcera de estómago).
- Warfarina (para la coagulación de la sangre).
- Eritromicina (un antibiótico utilizado para tratar infecciones).
- Paroxetina (un antidepresivo).
- Terbinafina (utilizada para tratar infecciones provocadas por hongos).
- Diclofenaco (usado para tratar el dolor y la inflamación).

➤ Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos medicamentos.

¿Cómo usar URALOS PLUS?

Siga exactamente las instrucciones de administración de URALOS PLUS indicadas por médico o farmacéutico. Si no toma URALOS PLUS de forma regular, el control de los niveles de PSA se puede ver afectado.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

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.

Embarazo y lactancia

Las mujeres no deben tomar URALOS PLUS.

Las mujeres que están embarazadas (o puedan estarlo) deben evitar el contacto con las cápsulas rotas. La dutasterida se absorbe a través de la piel y puede afectar el

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 URALOS PLUS. Si su pareja está embarazada o cree que pudiera estarlo, debe evitar que esté expuesta a su semen.

Se ha demostrado que URALOS PLUS disminuye el recuento de espermatozoides, su movilidad y el volumen del semen. Esto puede reducir su fertilidad.

- Consulte a su médico si una mujer embarazada ha estado en contacto con URALOS PLUS.

Uso en niños

No se debe usar en niños o adolescentes menores de 18 años.

Uso en ancianos

La dosis es la misma que en adultos menores de 65 años.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos

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

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

Toma conjunta de URALOS PLUS con alimentos y bebidas

Debe tomar URALOS PLUS 30 minutos después de la misma comida cada día.

Uso apropiado del medicamento URALOS PLUS

Se olvidó de tomar URALOS PLUS

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

A tener en cuenta mientras toma URALOS PLUS

Efectos indeseables (adversos)

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacción alérgica

Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir

- Erupción cutánea (que puede picar)
- Habones
- Hinchazón de los párpados, cara, labios, brazos o piernas

➤ Debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico si experimenta cualquiera de estos síntomas y dejar de tomar URALOS PLUS

Mareo, vahídos y desmayo

URALOS PLUS puede causar mareo, vahídos y en raras ocasiones desmayos. Debe tener precaución cuando se levante rápidamente después de usar 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 o sufre un vahído durante el tratamiento, siéntese o acuéstese 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 URALOS PLUS.

Efectos adversos frecuentes

Estos efectos pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes que toman URALOS PLUS.

- Impotencia (incapacidad para conseguir o mantener una erección)*
- Instinto sexual (libido) disminuido*
- Dificultad en la eyaculación*
- Hinchazón o sensibilidad del pecho (ginecomastia)
- Mareo

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

Efectos adversos poco frecuentes

Estos efectos pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes.

- Fallo cardiaco (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).
- Reducción de la presión sanguínea al levantarse.
- Latido cardiaco 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, habones, picor.
- Pérdida de pelo (generalmente del cuerpo) o crecimiento de pelo.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes.

- Hinchazón de los párpados, cara, labios, brazos o piernas (angioedema).
- Desfallecimiento.

Efectos adversos muy raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes.

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

Otros efectos adversos

Se han producido otros efectos adversos en un número reducido de pacientes pero no se conoce su frecuencia exacta (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Latido cardiaco anormal o acelerado (arritmia o taquicardia o fibrilación auricular).
- Dificultad para respirar (disnea).
- Depresión.
- Dolor e hinchazón en los testículos.
- Sangrado nasal.
- Erupción cutánea grave.
- Cambios en la visión (visión borrosa o problemas visuales).
- Boca seca.

¿Cómo conservar URALOS PLUS?

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación

Envases con 30, 60, 500 y 1000 cápsulas duras, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Si Ud. toma dosis mayores de URALOS PLUS de las que debiera

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente al médico o farmacéutico o concurra al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar

la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

URALOS PLUS

DUTASTERIDA 0,500 mg

TAMSULOSINA 0,4 mg

Cápsulas con microgranulos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula

Cada cápsula contiene:

PELLETS: DUTASTERIDA (como pellets de Tamsulosina clorhidrato y dutasterida) 0,500 mg; TAMSULOSINA CLORHIDRATO (como pellets de Tamsulosina clorhidrato y dutasterida) 0,400 mg; Azúcar 180,499 mg; Talco 12,471 mg; Povidona K-30 0,822 mg; Copovidona 0,457 mg; Polisorbato 80 0,090 mg; Hypromelosa 28,077 mg; Etilcelulosa 8,080 mg; Dietil ftalato 0,808 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico y Etil Metacrilato (Dispersión al 30%) 60,000 mg; Trietilcitrate 6,000 mg; Hidróxido de Sodio 1,245 mg; Copolímero Básico de Metacrilato de Butilo 0,501 mg; Polietilenglicol 400 0,050 mg. Cápsulas de gelatina rígida: Dióxido de titanio 0,504 mg; Gelatina 75,483 mg; Azorrubina (C.I. 14720) 0,002 mg; Azul Brillante (C.I. 42090) 0,011 mg.

Acción Terapéutica

Terapéutica de la hiperplasia prostática benigna.

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 del riesgo de retención urinaria aguda (RUA) y cirugía en pacientes con síntomas moderados a severos de HPB.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia

Dutasterida-tamsulosina es una combinación de dos medicamentos: dutasterida, un inhibidor dual de la 5- α -reductasa (5 ARI) y clorhidrato de tamsulosina, un antagonista de los adrenoreceptores 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 la HBP.

-Dutasterida

Dutasterida inhibe tanto las isoenzimas 5 α -reductasas de tipo 1 y tipo 2, que son responsables de la conversión de testosterona a 5 α -dihidrotestosterona (DHT). DHT es el andrógeno principal responsable del crecimiento de la próstata y desarrollo de la HBP.

-Tamsulosina

La 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 α 1-receptores en la próstata son del subtipo α 1a.

Farmacocinética

Absorción

-Dutasterida

Tras la administración oral de una dosis única de dutasterida 0,5 mg, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas fue 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 es casi completamente biodisponible. Tanto la tasa y grado de absorción de la tamsulosina se reducen cuando se toma dentro de los 30 minutos siguientes a la ingesta de comida. La uniformidad de la absorción puede ser promovida por el paciente tomando URALOS PLUS siempre después de la misma comida (desayuno, almuerzo, merienda o cena). La tamsulosina muestra una exposición de 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_{max} media en estado estacionario en pacientes es alrededor de 2/3 más alta que la alcanzada después de una dosis única. Aunque esto se observó en pacientes de edad avanzada, también se esperaría el mismo hallazgo en pacientes jóvenes.

Distribución

-Dutasterida

Dutasterida tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 l) y se une altamente a las proteínas plasmáticas (> 99,5%). Después de la dosis diaria, las concentraciones de dutasterida en suero alcanzan el 65% de la concentración en el estado estacionario

después de 1 mes y aproximadamente el 90% después de 3 meses. Se alcanzan concentraciones séricas en el estado estacionario (C_{ss}) de aproximadamente 40 ng/ml tras 6 meses de dosis de 0,5 mg una vez al día. La partición de dutasterida desde suero a semen promedia un 11,5%.

-Tamsulosina

En el hombre, la tamsulosina se une aproximadamente en un 99% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es pequeño (aprox. 0,2 l/kg).

Metabolismo

-Dutasterida

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

Tras la administración 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% cada uno de los materiales relacionados con el fármaco y 6 metabolitos menores (menos del 5% cada uno). Sólo se detectan trazas de dutasterida sin modificar (menos del 0,1% de la dosis) en orina humana.

-Tamsulosina

No hay bioconversión enantiomérica de clorhidrato de tamsulosina [isómero R (-)] al isómero S (+) en 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 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 involucrados en el metabolismo de la tamsulosina, así como algunas otras isoenzimas que participan de forma minoritaria. La inhibición de las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco puede conducir a una mayor exposición a tamsulosina. Los metabolitos de clorhidrato de tamsulosina sufren una conjugación extensa con glucuronato o sulfato antes de su excreción renal.

Eliminación

-Dutasterida

La eliminación de dutasterida es dosis-dependiente 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 vía de eliminación

independiente de la concentración. Dosis únicas de 5 mg o menos evidenciaron una 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 intravenosa u oral de una formulación de liberación inmediata, la vida media de eliminación de la tamsulosina en el plasma varía entre las 5 y 7 horas. Debido a la farmacocinética controlada por la tasa de absorción con tamsulosina en cápsulas de liberación modificada, la vida media de eliminación aparente de la tamsulosina en el estado posprandial, es aproximadamente 10 horas y en el estado estacionario 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 sérica 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 comparativo cruzado de la exposición general a clorhidrato de tamsulosina (ABC) y vida media indica que la exposición farmacocinética de clorhidrato de tamsulosina puede estar ligeramente prolongada en los hombres ancianos en comparación con voluntarios varones jóvenes y sanos. El aclaramiento intrínseco es independiente de la unión de clorhidrato de tamsulosina a una glicoproteína ácida A1 (GAA), pero disminuye con la edad, dando como resultado una exposición un 40% más alta (ABC) en sujetos de edades comprendidas entre los 55 y 75 años en comparación con sujetos de edades entre los 20 y 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 en los pacientes con fallo renal.

-Tamsulosina

Se compararon las farmacocinéticas de clorhidrato de tamsulosina en 6 sujetos con insuficiencia renal de leve-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 ($\text{Clcr} > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Mientras que se observó un cambio en la concentración plasmática general de clorhidrato de tamsulosina como resultado de la unión alterada de AAG, la concentración libre (activa) de clorhidrato de tamsulosina, permaneció relativamente constante. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal no requieren un ajuste en la dosificación de clorhidrato 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 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 ha sido comparada en 8 pacientes con disfunción hepática moderada (clasificación de Child-Pugh: Grados A y B) y 8 sujetos normales. Mientras que se ha observado un cambio en la concentración plasmática general de clorhidato 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 la eliminación intrínseca 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 grave.

Estudios clínicos

Coadministración de dutasterida con tamsulosina

Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre la terapia de co-administración con dutasterida y tamsulosina.

Dutasterida 0,5 mg/día (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/día (n=1.611) o la co-administración de dutasterida 0,5 mg y tamsulosina 0,4 mg (n=1.610) fueron evaluados en varones con síntomas moderados a graves de HPB que tenían próstata

≥30 ml y un valor de PSA dentro del rango de 1,5 a 10 ng/ml en un estudio multicéntrico de 4 años, multinacional, randomizado a doble ciego, de grupos paralelos. Aproximadamente el 53% de los sujetos tuvo una exposición previa a un inhibidor de la 5-alfa reductasa o tratamiento con un alfa-bloqueante. El criterio primario de valoración de eficacia durante los primeros 2 años de tratamiento fue el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas de Próstata (IPSS, por sus siglas en inglés), un instrumento de 8 ítems basado en AUA-SI (por sus siglas en inglés índice de Síntomas de la Asociación Urológica Americana) con una pregunta adicional sobre la calidad de vida. Los criterios secundarios de valoración de eficacia a los dos años incluyeron la tasa máxima del flujo urinario (Q_{máx}) y el volumen de la próstata. La combinación logró una diferencia con significancia estadística para IPSS al mes 3 comparado con dutasterida y al mes 9 comparado con tamsulosina. La combinación logró una diferencia con significancia estadística para Q_{máx} al mes 6 comparado con dutasterida y tamsulosina.

La combinación de dutasterida y tamsulosina proporciona una mejoría superior en los síntomas que cada componente por separado. Después de 2 años de tratamiento, la terapia de la co-administración mostró una mejoría media ajustada estadísticamente significativa en las puntuaciones de los síntomas a partir de la condición inicial de -6,2 unidades.

Estas mejorías en la tasa de flujo y en el índice de impacto de HPB fueron estadísticamente significativas para la terapia de co-administración en comparación con ambas 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 de co-administración comparada con la monoterapia de tamsulosina sola.

El criterio primario de eficacia a los 4 años de tratamiento fue el tiempo al primer evento de RUA o cirugía relacionada con HPB. Luego de 4 años de tratamiento, el tratamiento en combinación redujo de manera estadísticamente significativa el riesgo de RUA o de cirugía relacionada con HPB (65% de reducción en el riesgo $p < 0,001$ (IG 95%: 54,7% a 74,1%) comparado con la monoterapia de tamsulosina. La incidencia de RUA o de cirugía relacionada con HPB al año 4 fue 4,2% para el tratamiento en combinación y 11,9% para tamsulosina ($p < 0,001$). Comparado con la monoterapia de dutasterida, el tratamiento con combinación redujo el riesgo de RUA o cirugía relacionada con HPB en un 19,6% ($p = 0,18$ [IC 95%: -10,9% al 41,7%]). La incidencia de RUA o cirugía relacionada con HPB al año 4 fue 4,2% para el tratamiento en combinación y 52% para dutasterida.

Los criterios de valoración secundarios luego de 4 años de tratamiento incluyeron el tiempo a la progresión clínica (definida como un compuesto de deterioro de IPSS en ≥ 4 puntos, eventos de RUA relacionados con HPB, incontinencia, infección del tracto urinario (ITU e insuficiencia renal) cambio en IPSS, tasa máxima del flujo urinario (Q_{máx}) y el volumen de la próstata. IPSS es un instrumento de 8 ítems basado en AUA-S con una pregunta adicional sobre la calidad de vida. Los resultados tras 4 años de tratamiento se presentan a continuación.

Parámetro	Punto en el tiempo	Combinación	Dutasterida	Tamsulosina
RUA o cirugía relacionada con HPB (%)	Incidencia al mes 48	4,2	5,2	11,9 ^a
Progresión clínica * (%)	Mes 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (unidades)	[Estado basal]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	-6,3	-5,3 ^b	-3,8 ^a
Q _{máx} (ml/seg)	[Estado basal]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	2,4	2,0	-0,7 ^a
Volumen prostático (ml)	[Estado basal]	[54,7]	[54,6]	[55,8]
	Mes 48 (% de cambio desde el estado basal)	-27,3	-28,0	+4,6 ^a
Zona de transición de volumen de la próstata (ml)	[Estado basal]	[27,7]	[30,3]	[30,5]
	Mes 48 (% cambio desde el estado basal)	-17,9	-26,5	18,2 ^a
Índice de	[Estado basal]	[5,3]	[5,3]	[5,3]

Impacto HPB (BII) (unidades)	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	-2,2	-1,8	-1,2 ^a
IPSS Pregunta 8 (Estado de Salud relacionado con HPB) (unidades)	[Estado basal] Mes 48 (cambio desde el estado basal)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Los valores del estado basal son valores medios y los cambios desde el estado basal son ajustados cambios medios.

*La progresión clínica fue definida como un compuesto de deterioro de IPSS en ≥ 4 puntos, eventos de RUA relacionados con HPB, incontinencia, ITU, e insuficiencia renal.

^a La combinación logró una diferencia con significancia estadística ($p < 0,001$) versus tamsulosina al Mes 48.

^b La combinación logró una diferencia con significancia estadística ($p < 0,001$) versus dutasterida al Mes 48.

-Dutasterida

Dutasterida 0,5 mg/día o placebo se evaluó en 4.325 sujetos varones con síntomas moderados a severos de HPB que tenían próstatas ≥ 30 ml y un valor de PSA en el rango de 1,5 a 10 ng/ml, en tres estudios de eficacia primaria de 2 años de duración, multicéntrico, multinacionales, controlados con placebo, a doble ciego. Los estudios luego continuaron con una extensión abierta a 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 inicialmente randomizados a placebo y el 40% de los pacientes randomizados a dutasterida permanecieron en el estudio los 4 años. La mayoría (71%) de los 2.340 sujetos en las extensiones abiertas completaron los 2 años adicionales de tratamiento abierto.

Los parámetros clínicos más importantes de eficacia fueron el AUA-SI, el flujo urinario máximo (Q_{máx}) y la incidencia de Retención Urinaria Aguda y cirugía relacionada con la HPB.

AUA-SI es un cuestionario de siete preguntas sobre los síntomas relacionados con HPB con una puntuación máxima de 35. Al inicio del estudio la puntuación promedio fue de aproximadamente 17. Después de seis meses, uno y dos años de tratamiento

el grupo placebo tuvo una mejoría media de 2,5; 2,5 y 2,3 puntos respectivamente, mientras que el grupo dutasterida mejoró 3,2, 3,8 y 4,5 puntos respectivamente. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas. La mejoría evidenciada en el AUA-SI durante los primeros 2 años de tratamiento a doble ciego se mantuvo durante 2 años adicionales de estudios de extensión abiertos.

- Q_{máx} (flujo urinario máximo)

El Q_{máx} medio inicial para los estudios fue de aproximadamente 10 ml/seg (Q_{máx} normal \geq 15 ml/seg). Después de uno y dos años de tratamiento el flujo en el grupo placebo había mejorado en 0,8 y 0,9 ml/seg, respectivamente, y 1,7 y 2,0 ml/seg, respectivamente, en el grupo de dutasterida. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa desde el Mes 1 al Mes 24. El aumento de la tasa máxima del flujo urinario visto durante los primeros 2 años de tratamiento a doble ciego se mantuvo durante 2 años adicionales de estudios de extensión abiertos.

- Retención Urinaria Aguda e Intervención Quirúrgica

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

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

- Distribución del pelo

El efecto dutasterida en la distribución del pelo no se estudió formalmente durante el programa de fase III, sin embargo, los inhibidores de la 5- α -reductasa pueden reducir la pérdida del cabello y pueden inducir el crecimiento del cabello en personas con patrón masculino de pérdida de cabello (alopecia androgenética masculina).

- Función tiroidea

La función tiroidea se evaluó en un estudio de un año en hombres sanos. Los niveles de tiroxina libre se mantuvieron estables en el tratamiento con dutasterida pero los niveles de TSH aumentaron ligeramente (en 0,4 MCIU/ml) en comparación con el placebo al final de un año de tratamiento. Sin embargo, como los niveles de TSH fueron variables, la mediana de los rangos de TSH (1,4 A 1,9 MCIU/ml) se mantuvo dentro de límites normales (0,5 – 5/6 MCIU/ml), los niveles de tiroxina libre se mantuvieron estables dentro del rango normal y similar para ambos, el tratamiento con placebo y con dutasterida, los cambios en la TSH no se consideraron clínicamente

significativos. En todos los estudios clínicos, no hubo evidencia de que dutasterida afecte negativamente a la función tiroidea.

- Incidencia de cáncer mamario

En los estudios clínicos de 2 años de duración, donde 3.374 pacientes-año de exposición a dutasterida, y al momento del registro en la extensión abierta de 2 años, hubo dos casos de cáncer de mama reportados en los pacientes tratados con dutasterida y un caso en un paciente que recibió placebo. No hubo de cáncer de mama reportados en ninguno de los grupos de tratamiento en los estudios clínicos de 4 años CombAT y REDUCE en los cuales 17.489 pacientes-año se expusieron a dutasterida y 5.027 pacientes-año se expusieron a la combinación de dutasterida y tamsulosina.

Actualmente no es claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso prolongado de dutasterida.

- Efecto sobre la fertilidad masculina

Los efectos de dutasterida 0,5 mg/día sobre las características del semen se evaluaron en voluntarios sanos con edades de 18 a 52 años (n=27 dutasterida, n=23 placebo) a lo largo de las 52 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento post-tratamiento. A las 52 semanas, la reducción media porcentual desde la condición inicial en el recuento espermático total, el volumen de semen y la motilidad espermática fueron de 23%, 26% y 18% respectivamente, en el grupo de dutasterida cuando se ajustó para los cambios desde la condición inicial en el grupo placebo. La concentración de espermatozoides y la morfología de los espermatozoides no se vieron afectadas. Después de 24 semanas de seguimiento, el cambio porcentual medio en el recuento espermático total en el grupo de dutasterida permaneció 23% por debajo de la condición inicial. Mientras que los valores medios para todos los parámetros en todos los puntos de tiempo permanecieron dentro de los rangos normales y no cumplieron los criterios predefinidos para un cambio clínicamente significativo (30%), dos sujetos en el grupo de dutasterida tuvieron disminuciones en el recuento de espermatozoides de más del 90% a partir de la condición inicial a las 52 semanas, con una recuperación parcial a las 24 semanas de seguimiento. No puede excluirse la posibilidad de fertilidad masculina reducida.

- Insuficiencia cardíaca

En un estudio de HPB de 4 años de dutasterida en combinación con tamsulosina en 4.844 hombres (Estudio CombAT) la incidencia del criterio compuesto insuficiencia cardíaca en el grupo de combinación (14/1-610; 0,9%) fue mayor que en cualquiera de los grupos de monoterapia: dutasterida (4/1.623; 0,2%) y tamsulosina (10/1.611; 0,6%).

En un estudio separado de 4 años en 8.231 hombres de 50 a 75 años, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un nivel basal de PSA entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml en el caso de hombres de 50 a 60 años de edad; o 3 ng/ml y 10,0 ng/ml en el caso de hombres mayores de 60 años de edad (Estudio REDUCE), hubo una mayor incidencia del criterio compuesto insuficiencia cardíaca en sujetos que tomaron dutasterida 0,5 mg una vez al día (30/4.105; 0,7%) en comparación con sujetos que tomaron placebo (16/4-126; 0,4%). Un análisis post hoc de este estudio mostró una mayor incidencia del criterio compuesto insuficiencia cardíaca en los sujetos que tomaron dutasterida y un alfa bloqueante concomitantemente (12/1.152; 1,0%); en comparación con sujetos que tomaron dutasterida y ningún alfa bloqueante (18/2.953; 0,6%), placebo y un alfa bloqueante (1/1.399; <0,1%), o placebo y ningún alfa bloqueante (15/2.727; 0,6%).

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

En una comparación de 4 años de placebo y dutasterida en 8.231 hombres entre 50 y 75 años de edad, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un nivel basal de PSA entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml en el caso de hombres entre 50 y 60 años de edad, o 3 ng/ml y 10,0 ng/ml en el caso de hombres mayores a 60 años de edad (estudio REDUCE), se tuvieron datos de biopsia por punción prostática (principalmente establecidos por el protocolo) de 6.706 sujetos disponibles para determinar el Score de Gleason. En el estudio hubo 1.517 sujetos diagnosticados con cáncer de próstata. La mayoría de los cánceres de próstata detectables mediante biopsia en ambos grupos de tratamiento fueron diagnosticados como de grado bajo (Bleason 5-6, 70%).

Hubo una incidencia mayor de cáncer de próstata Gleason 8-10 en el grupo dutasterida (n=29, 0,9%) comparado con el grupo placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). En los años 1 y 2, el número de sujetos con cánceres Gleason 8-10 fue similar en el grupo dutasterida (n=17, 0,5%) y el grupo placebo (n=18, 0,5%). En los años 3 y 4, se diagnosticaron más cánceres de Gleason 8-10 en el grupo dutasterida (n=12, 0,5%) comparado con el grupo placebo (n=1, <0,1%) (p=0,035). No se dispone de datos sobre el efecto de dutasterida luego de 4 años en hombres en riesgo de desarrollar cáncer de próstata. El porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres Gleason 8-10 fue consistente durante los períodos de tiempo del estudio (Años 1-2 y Años 3-4) en el grupo dutasterida (0,5% en cada período de tiempo), mientras que en el grupo placebo, el porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres de Gleason 8-10 fue menor durante los años 3-4 que en los Años 1-2 (<0,1% versus 0,5%, respectivamente) (ver *Advertencias y Precauciones*). No hubo diferencia en la incidencia de cánceres Gleason 7-10 (p=0,81).

En un estudio de HPB de 4 años de duración (CombAT) donde no hubo biopsias por protocolo y todos los diagnósticos de cáncer de próstata se basaron en biopsias por causa, las tasas de cánceres Gleason 8-10 fueron (n=8, 0,5%) para dutasterida, (n=11, 0,7%) para tamsulosina y (n=5, 0,3%) para el tratamiento en combinación.

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

-Tamsulosina

La tamsulosina aumenta la tasa máxima de flujo urinario. Alivia la obstrucción mediante la relajación del músculo liso en la próstata y la uretra, mejorando de esta forma los síntomas de vaciamiento. También mejora los síntomas de almacenamiento en los cuales desempeña un rol importante la inestabilidad de la vejiga. Estos efectos sobre los síntomas de almacenamiento y vaciamiento se mantienen durante la terapia a largo plazo. La necesidad de cirugía o cateterización se retrasa significativamente.

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos A1 pueden reducir la presión arterial mediante la disminución de la resistencia periférica. No se observó reducción en la presión arterial de cualquier significancia clínica durante los estudios con tamsulosina.

Posología y Modo de Administración

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada de URALOS PLUS es una cápsula (0,5 mg/0,4 mg) administrada por vía oral aproximadamente 30 minutos después de la misma comida cada día (desayuno, almuerzo, merienda o cena). Las cápsulas deben tragarse enteras y no masticarse o abrirse. El contacto con el contenido incluido dentro de la cápsula dura puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea.

Cuando se considere apropiado, URALOS PLUS puede ser administrado para sustituir dutasterida y clorhidrato de tamsulosina concomitantes en una terapia dual existente para simplificar el tratamiento.

Cuando sea apropiado clínicamente, puede considerarse el cambio directo de dutasterida o clorhidrato de tamsulosina como monoterapia por URALOS PLUS.

-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 (ver *Advertencias, Precauciones y Propiedades Farmacológicas- Farmacocinética*).

-Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto que pueda ejercer la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida-tamsulosina, por lo que se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La utilización de URALOS

PLUS está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver *Contraindicaciones*).

Contraindicaciones

URALOS PLUS está contraindicado en

- Mujeres, niños y adolescentes (ver *Embarazo y Lactancia*).
- Pacientes con hipersensibilidad a dutasterida, a otros inhibidores de la 5- α -reductasa, a tamsulosina (incluyendo angioedema producido por tamsulosina), soja, maní o alguno de los excipientes.
- Pacientes con historial médico de hipotensión ortostática.
- Pacientes con insuficiencia hepática severa.

Advertencias y Precauciones

URALOS PLUS debe prescribirse tras una cuidadosa evaluación del 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 (ver *Propiedades Farmacológicas – Estudios clínicos*).

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

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

La concentración sérica de antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés) es un componente importante en la detección del cáncer prostático. URALOS 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 URALOS PLUS deben tener un nuevo nivel basal de PSA establecido luego de 6 meses de tratamiento con URALOS 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 URALOS PLUS puede indicar la presencia de cáncer de próstata (particularmente cáncer de alto grado) o un no cumplimiento con el tratamiento con URALOS 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 (ver *Propiedades Farmacológicas – Estudios clínicos*). En la interpretación de un valor de PSA para un paciente tratado con URALOS PLUS, para comparación deben usarse valores previos de PSA realizados durante el tratamiento con dutasterida.

El tratamiento con URALOS 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 (ver *Propiedades Farmacológicas – Estudios Clínicos*).

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 URALOS 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 URALOS 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 (estudio REDUCE) 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 tomaron URALOS PLUS deben ser evaluados en forma regular por riesgo de cáncer de próstata incluyendo una prueba de PSA (ver *Propiedades Farmacológicas – Estudios clínicos*).

-Insuficiencia renal

El tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 10 ml/min) 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 URALOS 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 co-administren 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 forma 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 URALOS 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 URALOS 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

Dutasteride 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 terbinafina) de CYP2D6, o en pacientes que se sabe son pobre metabolizadores de CYP2D6.

-Insuficiencia hepática

No se ha estudiado URALOS PLUS en pacientes con enfermedad hepática. Se debe tener precaución en la administración de URALOS PLUS a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver *Posología y Modo de Administración, Contraindicaciones y Propiedades Farmacológicas – Farmacocinética*).

-Neoplasia mamaria

Se ha reportado cáncer mamario en hombres tratados con dutasteride en estudios clínicos (ver *Propiedades Farmacológicas – 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 URALOS PLUS. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales.

Dutasteride

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

Efectos de dutasterida sobre la farmacocinética de otros fármacos

En un pequeño estudio (N=24) de dos semanas de duración 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 hipotensos. 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 co-administra 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 resultados 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, triclometiazida, clormadinon, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida y simvastatina cambian la fracción libre de tamsulosina en el plasma humano. Tamsulosina tampoco cambia las fracciones libres de diazepam. Propranolol, triclometiazida y clormadinol.

No se observan 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.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se realizaron estudios no-clínicos con URALOS PLUS. 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 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 en la reproducción en ratas macho han mostrado una disminución del peso de la próstata y de las vesículas seminales, disminución de la secreción de las glándulas genitales accesorias y reducción de los índices de fertilidad (provocadas por el efecto farmacológico de dutasterida). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Como con otros inhibidores de la 5 α -reductasa, se ha observado feminización de los fetos macho en ratas y conejos cuando se administró dutasterida durante la gestación.

Se ha encontrado dutasterida en sangre de ratas hembra después de la cópula con machos tratados con dutasterida. Cuando se administró dutasterida a primates durante la gestación, no se observó feminización de los fetos macho durante exposiciones a niveles en sangre superiores a los niveles esperados en semen humano. Es improbable que los fetos macho se vean negativamente afectados por una transferencia seminal de dutasterida.

-Tamsulosina

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

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

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

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

Embarazo y lactancia

La utilización de URALOS PLUS 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 (ver *Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad*).

-Fertilidad

Se ha notificado que dutasterida afecta las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de espermatozoide) de hombres sanos (ver *Propiedades Farmacológicas – Farmacodinamia*). No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

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

-Embarazo

Al igual que el resto de los inhibidores de la 5 α -reductasa, dutasterida inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y puede, si se administra a una mujer

gestando un feto masculino, inhibir el desarrollo de los genitales externos del feto (ver *Advertencias y Precauciones*). Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasterida en el semen de sujetos que recibían dutasterida. Se desconoce si un feto masculino se vea afectado negativamente si su madre se ve expuesta al semen de un paciente tratado con dutasterida.

Como 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 la utilización de un preservativo.

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

Para información sobre datos preclínicos, ver Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad.

-Lactancia

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

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 URALOS PLUS de la posible presentación de síntomas asociados a la hipotensión ortostática, tal como mareo.

Reacciones Adversas

Los datos presentados aquí se refieren a la co-administración de dutasterida y tamsulosina a partir del análisis a los 4 años del estudio CombAT (combinación de dutasterida y tamsulosina), una comparación de 0,5 mg de dutasterida y 0,4 mg de tamsulosina una vez al día durante cuatro años como co-administración o como monoterapia. 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 dutasterida-tamsulosina y se han incluido para información del prescriptor.

Los datos a los 4 años del estudio CombAT han demostrado que la incidencia de cualquier evento adverso considerado por el investigador 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 por el investigador como relacionados con el fármaco han sido informados con una incidencia mayor o igual al 1% durante el primer año de tratamiento en el Estudio CombAT, estudios clínicos de monoterapia HPB y estudio REDUCE 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	Dutasterida	Tamsulosina^c
Trastornos del sistema nervioso	Síncope	-	-	Raramente
	Mareos	Comunes	-	Comunes
	Dolor de cabeza	-	-	Poco comunes
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca (término compuesto ¹)	Poco comunes	Poco comunes ^d	-
	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
	Náuseas	-	-	Poco comunes
	Vómitos	-	-	Poco comunes
Trastornos de la piel y tejido	Angioedema	-	-	Raramente
	Síndrome	-	-	Muy raramente

subcutáneo	Stevens-Johnson			
	Urticaria	-	-	Poco comunes
	Erupción cutánea	-	-	Poco comunes
	Prurito	-	-	Poco comunes
Trastornos del sistema reproductor y de mama	Priapismo	-	-	Muy raramente
	Importancia ³	Comunes	Comunes ^b	-
	Alteración (disminución) de la libido ³	Comunes	Comunes ^b	-
	Trastornos de eyaculación ³	Comunes	Comunes ^b	Comunes
Trastornos generales y del sitio de administración	Astenia	-	-	Poco comunes

^aDutasterida + tamsulosina: del estudio CombAT – las frecuencias de estos eventos adversos decrecen durante el tiempo de tratamiento del año 1 al año 4.

^bDutasterida: de los estudios clínicos de monoterapia para HPB.

^cTamsulosina: del Perfil de Seguridad Básico de la UE para tamsulosina.

^dEstudio REDUCE (ver *Propiedades Farmacológicas – Estudios clínicos*)

¹Insuficiencia 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.

²Incluye sensibilidad y aumento del tamaño de las mamas.

³Estos 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.

OTRA INFORMACIÓN

El estudio REDUCE reveló una incidencia mayor de cáncer de próstata Gleason 8-10 en los hombres tratados con dutasterida comparado con placebo (ver *Propiedades*

Farmacológicas – Estudios Clínicos y Advertencias y Precauciones). No se ha establecido si el efecto de dutasterida para reducir el volumen de próstata, o factores relacionados al estudio, impactó en los resultados de este estudio.

Se ha reportado lo siguiente en estudios clínicos y en uso post-comercialización: cáncer mamario en hombres (ver *Advertencias y Precauciones*).

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 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 la sobredosificación con dutasterida-tamsulosina. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales.

Dutasterida

Los 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 los 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 los que fueron tratados con reposición de líquidos y el paciente pudo ser dado de alta el mismo día. 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 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Presentación

Envases con 30, 60, 500 y 1000 cápsulas duras, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../..

Forma de conservación

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, A



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

URALOS PLUS

DUTASTERIDA 0,500 mg

TAMSULOSINA 0,4 mg

Cápsulas con microgranulos de liberación prolongada

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

URALOS PLUS

DUTASTERIDA 0,500 mg

TAMSULOSINA 0,4 mg

Cápsulas con microgranulos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 30 cápsulas

Fórmula

Cada cápsula contiene:

PELLETS: DUTASTERIDA (como pellets de Tamsulosina clorhidrato y dutasterida) 0,500 mg; TAMSULOSINA CLORHIDRATO (como pellets de Tamsulosina clorhidrato y dutasterida) 0,400 mg; Azúcar; Talco; Povidona K-30; Copovidona; Polisorbato 80; Hypromelosa; Etilcelulosa; Dietil ftalato; Copolímero de Ácido Metacrílico y Etil Metacrilato (Dispersión al 30%); Trietilcitrato; Hidróxido de Sodio; Copolímero Básico de Metacrilato de Butilo; Polietilenglicol 400. Cápsulas de gelatina rígida: Dióxido de titanio; Gelatina; Azorrubina (C.I. 14720); Azul Brillante (C.I. 42090).

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Nota: el mismo rótulo llevarán los envases de 60, 500 y 1000 cápsulas, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.



Lote:

Vencimiento:

SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

16 de diciembre de 2020

DISPOSICIÓN N° 9058

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

CERTIFICADO N° 59356

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000382-16-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

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

664255



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, 16 DE DICIEMBRE DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 9058

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59356**

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: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

N° de Legajo de la empresa: 6542

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: URALOS 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)

AZUCAR 180,499 mg PELLETS TALCO 12,471 mg PELLETS POVIDONA K 30 0,822 mg PELLETS COPOVIDONA 0,457 mg PELLETS POLISORBATO 80 0,09 mg PELLETS HIPROMELOSA 28,077 mg PELLETS ETILCELULOSA 8,08 mg PELLETS COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO Y ETIL METACRILATO (DISPERSION AL 30 %) 60 mg PELLETS TRITILCITRATO 6 mg PELLETS HIDROXIDO DE SODIO 1,245 mg PELLETS COPOLIMERO BASICO DE METACRILATO DE BUTILO 0,501 mg PELLETS POLIETILENGLICOL 400 0,05 mg PELLETS DIOXIDO DE TITANIO 0,504 mg CÁPSULA GELATINA 75,483 mg CÁPSULA AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,002 mg CÁPSULA AZUL BRILLANTE 0,011 mg CÁPSULA DIETILFTALATO 0,808 mg PELLETS
--

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 CAPSULAS DURAS

ENVASE CONTENIENDO 60 CAPSULAS DURAS

ENVASE CONTENIENDO 500 CAPSULAS DURAS

ENVASE CONTENIENDO 1000 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 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: Terapéutica de la hiperplasia prostática benigna

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas moderados a severos de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB). Reducción del 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
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	4699/18 y 618/19	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

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	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	4699/18 Y 618/19	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	4699/18 Y 618/19	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	4699/18 Y 618/19	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000382-16-1



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