Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0145

BUENOS AIRES, 07 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018685-10-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 145

Por ello;

El interventor DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DUODART y nombre/s genérico/s DUTASTERIDE + TAMSULOSINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0145

CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-018685-10-2

DISPOSICIÓN Nº: 0145

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0145

Nombre comercial: DUODART

Nombre/s genérico/s: DUTASTERIDE + TAMSULOSINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Elaboración (cápsulas blandas de dutasteride): Catalent France Beinheim S.A., Elaboración (pellets de tamsulosina): Rottendorf Pharma GMBH. Elaboración (encapsulacion final de las cápsulas blandas y pellets): Catalent Germany Schorndorf GMBH, Empaque secundario alternativo: GlaxoSmithKline Argentina S.A..

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Rue Principale, 67930 Beinheim, Francia, Ostenfelder Strasse 51-61, 59320 Ennigerloh, Alemania, Steinbeisstrasse 2, 73614 Schorndorf, Alemania, Carlos Casares 3690, Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: Carlos Casares 3690, Victoria, Buenos Aires, Argentina.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Alemania.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Reino Unido

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Alemania.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: DUODART.

Clasificación ATC: G04CA52.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS MODERADOS A SEVEROS DE LA HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (HPB). REDUCCION EN EL RIESGO DE RETENCION URINARIA AGUDA (RUA) Y CIRUGIA EN PACIENTES CON SINTOMAS MODERADOS A SEVEROS DE HPB.

Concentración/es: 0.4 MG de TAMSULOSINA CLORHIDRATO, 0.5 MG de DUTASTERIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0.4 MG, DUTASTERIDE 0.5 MG. Excipientes: CUERPO: CARRAGENANO E407 ≤1.3 MG, CLORURO DE POTASIO ≤0.8 MG, DIÓXIDO DE TITANIO E171 APROX. 1 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO E172 APROX. 5 MG, AGUA PURIFICADA APROX. 5 MG, HIPROMELOSA C.S.P. 100 MG. TAPA: CARRAGENANO E407 ≤1.3 MG, CLORURO DE POTASIO ≤0.8 MG, DIÓXIDO DE TITANIO E171 APROX. 6 MG, AMARILLO 6 FD&C E110 APROX. 0.1 MG, , AGUA PURIFICADA APROX. 5 MG, HIPROMELOSA C.S.P. 100 MG, TINTA

NEGRA APROX. 0.05 MG. OTROS: CERA CARNAUBA C.S., ALMIDON DE MAIZ C.S., CADA CAPSULA BLANDA CONTIENE: MONO-DI-GLICERIDOS DE ACIDO CAPRÍLICO / CÁPRICO 299.47 MG, BUTILHIDROXITOLUENO 0.03 MG, GELATINA 116.11 MG, GLICEROL 66.32 MG, DIÓXIDO DE TITANIO E171 1.29 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO E172 0.13 MG, AGUA PURIFICADA / TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA / LECITINIA C.S. NÚCLEO: CELULOSA MICROCRISTALINA 138.25 MG, ACIDO METACRILICO COPOLÍMERO DEL ACRILATO ETÍLICO 8.25 MG, TALCO 8.25 MG, TRIELCITRATO 0.83 MG, AGUA PURIFICADA 6.24 MG, RECUBRIMIENTO: ACIDO METACRILICO COPOLÍMERO DEL ACRILATO ETÍLICO 10.82 MG, TALCO 4.33 MG, TRIELCITRATO 1.08 MG, AGUA PURIFICADA C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO BLANCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON CIERRES DE POLIPROPILENO A PRUEBA DE NIÑOS FORRADOS CON UN SELLO DE INDUCCION. CONTIENE SAQUITOS DE GEL DE SILICE COMO DESECANTE.

Presentación: ENVASES CON 30 Y 90 CAPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 30 Y 90 CAPSULAS DURAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0145

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Elaboración (cápsulas blandas de dutasteride): Catalent France Beinheim S.A., Elaboración (pellets de tamsulosina): Rottendorf Pharma GMBH. Elaboración (encapsulacion final de las cápsulas blandas y pellets): Catalent Germany Schorndorf GMBH, Empaque secundario alternativo: GlaxoSmithKline Argentina S.A..

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Rue Principale, 67930 Beinheim, Francia, Ostenfelder Strasse 51-61, 59320 Ennigerloh, Alemania, Steinbeisstrasse 2, 73614 Schorndorf, Alemania, Carlos Casares 3690, Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: Carlos Casares 3690, Victoria, Buenos Aires, Argentina.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Alemania.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Reino Unido

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Alemania.

DISPOSICIÓN Nº: 0145

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0145

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-018685-10-2

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0145, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DUODART

Nombre/s genérico/s: DUTASTERIDE + TAMSULOSINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Elaboración (cápsulas blandas de dutasteride): Catalent France Beinheim S.A., Elaboración (pellets de tamsulosina): Rottendorf Pharma GMBH. Elaboración (encapsulacion final de las cápsulas blandas y pellets): Catalent Germany Schorndorf GMBH, Empaque secundario alternativo: GlaxoSmithKline Argentina S.A..

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Rue Principale, 67930 Beinheim, Francia, Ostenfelder Strasse 51-61, 59320 Ennigerloh, Alemania, Steinbeisstrasse 2, 73614 Schorndorf, Alemania, Carlos Casares 3690, Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: Carlos Casares 3690, Victoria, Buenos Aires, Argentina.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Alemania.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Reino Unido

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Alemania.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: DUODART.

Clasificación ATC: G04CA52.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS MODERADOS A SEVEROS DE LA HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (HPB). REDUCCION EN EL RIESGO DE RETENCION URINARIA AGUDA (RUA) Y CIRUGIA EN PACIENTES CON SINTOMAS MODERADOS A SEVEROS DE HPB.

Concentración/es: 0.4 MG de TAMSULOSINA CLORHIDRATO, 0.5 MG de DUTASTERIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0.4 MG, DUTASTERIDE 0.5 MG.

Excipientes: CUERPO: CARRAGENANO E407 ≤1.3 MG, CLORURO DE POTASIO ≤0.8 MG, DIÓXIDO DE TITANIO E171 APROX. 1 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO E172 APROX. 5 MG, AGUA PURIFICADA APROX. 5 MG, HIPROMELOSA C.S.P. 100 MG. TAPA: CARRAGENANO E407 ≤1.3 MG, CLORURO DE POTASIO ≤0.8 MG, DIÓXIDO DE TITANIO E171 APROX. 6 MG, AMARILLO 6 FD&C E110 APROX. 0.1 MG, , AGUA PURIFICADA APROX. 5 MG, HIPROMELOSA C.S.P. 100 MG, TINTA NEGRA APROX. 0.05 MG. OTROS: CERA CARNAUBA C.S., ALMIDON DE MAIZ C.S., CADA CAPSULA BLANDA CONTIENE: MONO-DI-GLICERIDOS DE ACIDO CAPRÍLICO / CÁPRICO 299.47 MG, BUTILHIDROXITOLUENO 0.03 MG, GELATINA 116.11 MG, GLICEROL 66.32 MG, DIÓXIDO DE TITANIO E171 1.29 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO E172 0.13 MG, AGUA PURIFICADA / TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA / LECITINIA C.S. NÚCLEO: CELULOSA MICROCRISTALINA 138.25 MG, ACIDO METACRILICO COPOLÍMERO DEL ACRILATO ETÍLICO 8.25 MG, TALCO 8.25 MG, TRIELCITRATO 0.83 MG, AGUA PURIFICADA 6.24 MG, RECUBRIMIENTO: ACIDO METACRILICO COPOLÍMERO DEL ACRILATO ETÍLICO 10.82 MG, TALCO 4.33 MG, TRIELCITRATO 1.08 MG, AGUA PURIFICADA C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO BLANCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON CIERRES DE POLIPROPILENO A PRUEBA DE NIÑOS FORRADOS CON UN SELLO DE INDUCCION. CONTIENE SAQUITOS DE GEL DE SILICE COMO

DESECANTE.

Presentación: ENVASES CON 30 Y 90 CAPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 30 Y 90 CAPSULAS DURAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Elaboración (cápsulas blandas de dutasteride): Catalent France Beinheim S.A., Elaboración (pellets de tamsulosina): Rottendorf Pharma GMBH. Elaboración (encapsulacion final de las cápsulas blandas y pellets): Catalent Germany Schorndorf GMBH, Empaque secundario alternativo: GlaxoSmithKline Argentina S.A..

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Rue Principale, 67930 Beinheim, Francia, Ostenfelder Strasse 51-61, 59320 Ennigerloh, Alemania, Steinbeisstrasse 2, 73614 Schorndorf, Alemania, Carlos Casares 3690, Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: Carlos Casares 3690, Victoria, Buenos Aires, Argentina.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Alemania.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Reino Unido

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto. 177/93): Alemania.

Se extiende a GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. el Certificado Nº 56036, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 07 ENE 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0145

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0145

93

PROYECTO DE PROSPECTO

DUODART®
DUTASTERIDE 0,5 mg
TAMSULOSINA 0,4 mg
Cápsulas Duras

VENTA BAJO RECETA

Elaborado en Alemania

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:
Cada cápsula dura de **DUODART®** contiene una cápsula blanda de Dutasteride 0,5 mg y pellets de Clorhidrato de tamsulosina 0,4 mg (equivalentes a 0,367 mg de tamsulosina).

Cada cápsula dura contiene:
Cuerpo: Carragenano E407 ≤1,3 mg; Cloruro de potasio ≤0,8 mg; Dióxido de titanio E171 aprox. 1 mg; Óxido de hierro rojo E172 aprox. 5 mg; Agua purificada aprox. 5 mg; Hipromelosa c.s.p. 100 mg. *Tapa:* Carragenano E407 ≤1,3 mg; Cloruro de potasio ≤0,8 mg; Dióxido de titanio E171 aprox. 6 mg; Amarillo 6 FD&C E110 aprox. 0,1 mg; Agua purificada aprox. 5 mg; Hipromelosa c.s.p. 100 mg; Tinta negra aprox. 0,05 mg. *Otros:* Cera carnauba; Almidón de maíz.

Cada cápsula blanda de Dutasteride contiene:
Dutasteride 0,50 mg; Mono y diglicéridos del ácido caprílico/cáprico 299,47 mg; Butilhidroxitolueno 0,03 mg; Gelatina 116,11 mg; Glicerol 66,32 mg; Dióxido de Titanio E171 1,29 mg; Óxido de hierro amarillo E172 0,13 mg; Triglicéridos de cadena media c.s.; Lecitina c.s.

Composición del pellet de Clorhidrato de Tamsulosina (mg/cápsula dura):
Núcleo: Clorhidrato de Tamsulosina 0,40 mg; Celulosa microcristalina 138,25 mg; Ácido metacrílico-copolímero del acrilato etílico 8,25 mg; Talco 8,25 mg; Trietilcitrato 0,83 mg; *Recubrimiento:* Ácido metacrílico-copolímero del acrilato etílico 10,82 mg; Talco 4,33 mg; Trietilcitrato 1,08 mg.

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

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:
Dutasteride-tamsulosina es una combinación de dos fármacos: Dutasteride, un inhibidor dual de la 5 α-reductasa (5 ARI) y clorhidrato de tamsulosina, un antagonista de adrenorreceptores α1a y α1d. 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.
Dutasteride inhibe tanto las isoenzimas de 5-alfareductasa tipo 1 y tipo 2, que son responsables de la conversión de testosterona a 5-alfa-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 α1a y α1d en el músculo liso del estroma prostático y cuello de la vejiga. Aproximadamente el 75% de los α1-receptores en la próstata son del subtipo α1a.

Propiedades Farmacocinéticas:
Se demostró la bioequivalencia entre la combinación de dutasteride-tamsulosina y la dosificación concomitante con cápsulas separadas de dutasteride y tamsulosina.
El estudio de bioequivalencia de dosis única se realizó tanto en el estado de ayuno como postprandial. Se observó una reducción del 30% en la $C_{máx}$ del componente tamsulosina de dutasteride-tamsulosina en estado postprandial en comparación con el estado de ayuno. Los alimentos no tuvieron ningún efecto sobre el ABC (Area Bajo la Curva) de tamsulosina.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

Absorción
Dutasteride: Tras la administración oral de una dosis única de 0,5 mg de dutasteride, el tiempo al pico de concentraciones séricas de dutasteride es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60%. La biodisponibilidad de dutasteride 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 uniformidad de la absorción puede ser promovida por el paciente tomando **DUODART®** siempre después de la misma 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 $C_{máx}$ 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
Dutasteride: 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 dutasteride 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 (Css) de aproximadamente 40 ng/ml después de 6 meses de dosificación con 0,5 mg una vez al día. La partición de dutasteride 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
Dutasteride: Se metaboliza ampliamente *in vivo*. *In vitro*, dutasteride se metaboliza mediante el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado.
Tras la dosificación oral de dutasteride 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 dutasteride 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 dutasteride 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 de menor participación. La inhibición de las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco puede conducir a exposición aumentada a tamsulosina. Los metabolitos del clorhidrato de tamsulosina sufren una conjugación extensa con glucuronato o sulfato antes de su excreción renal.

Eliminación
Dutasteride: La eliminación de dutasteride 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), dutasteride 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

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
Dutasteride: Se evaluó la farmacocinética de dutasteride en 36 sujetos varones sanos de edades entre 24 y 87 años tras la administración de una dosis única de 5 mg de dutasteride. No se observó ninguna influencia significativa de la edad sobre la exposición de dutasteride 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 aclaramiento 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
Dutasteride: No se estudió el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasteride. Sin embargo, en orina humana se recupera menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg en el estado estacionario de dutasteride, por lo que no se anticipa ningún aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasteride para los pacientes con insuficiencia renal.
Tamsulosina: Se compararon las farmacocinéticas de clorhidrato de tamsulosina en 6 sujetos con insuficiencia renal leve-moderada ($30 \leq Clcr < 70$ ml/min/1,73 m^2) o moderada-grave ($10 \leq Clcr < 30$ ml/min/1,73 m^2) y 6 sujetos normales (Clcr >90 ml/min/1,73 m^2). 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), 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 (Clcr<10 ml/min/1,73 m^2).

Insuficiencia hepática
Dutasteride: No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasteride (Ver **CONTRAINDICACIONES**). Debido a que dutasteride 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 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 dutasteride con tamsulosina
No se han realizado estudios clínicos con **DUODART®**. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre la terapia de co-administración con dutasteride y tamsulosina.
Dutasteride 0,5 mg/día (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/día (n=1.611) o la co-administración de dutasteride 0,5 mg y tamsulosina 0,4 mg (n=1.610) fueron evaluados en varones con síntomas moderados a graves de HPB que tenían próstatas ≥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 52% de los sujetos tuvo una exposición previa a un inhibidor de la 5-alfa reductasa o tratamiento con un alfa-bloqueante. Los criterios de valoración

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

de eficacia durante los primeros 2 años de tratamiento fueron el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas de Próstata (IPSS, por sus siglas en inglés), la tasa máxima del flujo urinario (Qmáx) y el volumen de la próstata. IPSS es 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 resultados tras 2 años de tratamiento se presentan a continuación:

Parámetro	Punto en el tiempo	Co-administración	Dutasteride	Tamsulosina
IPSS (unidades)	[Estado basal] Mes 24 (Cambio desde el estado basal)	[16,6] -6,2	[16,4] -4,9a	[16,4] -4,3b
Qmáx (ml/seg)	[Estado basal] Mes 24 (Cambio desde el estado basal)	[10,9] 2,4	[10,6] 1,9c*	[10,7] 0,9d*
Volumen prostático	[Estado basal] (ml) Mes 24 (% Cambio desde el estado basal)	[54,7] -26,9	[54,6] -28,0	[55,8] 0,0*
Zona de Transición de volumen de la próstata	[Estado basal] (ml) Mes 24 (% Cambio desde el estado basal)	[27,7] -23,4	[30,3] -22,8	[30,5] 8,8*
Índice de Impacto HPB (BII) (unidades)	[Estado basal] Mes 24 (Cambio desde el estado basal)	[5,3] -2,1	[5,3] -1,7*	[5,3] -1,5*
IPSS Pregunta 8 (Estado de Salud relacionado con HPB)	[Estado basal] Mes 24 (Cambio desde el estado basal)	[3,6] -1,4	[3,6] -1,1*	[3,6] -1,1*

a. La co-administración alcanzó significancia (p <0,001) frente a dutasteride a partir del Mes 3.
b. La co-administración alcanzó significancia (p <0,001) frente a tamsulosina a partir del Mes 9.
c. La co-administración alcanzó significancia (p ≤0,006) frente a dutasteride del Mes 6.
d. La co-administración alcanzó significancia (p <0,001) frente a tamsulosina a partir del Mes 6.
*p<0,01

La combinación de dutasteride 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.

Insuficiencia cardíaca:
En este estudio de HPB de 4 años la incidencia del término compuesto de insuficiencia cardíaca en el grupo de combinación (14/1.610; 0,9%) fue mayor que en cualquiera de los grupos de monoterapia: dutasteride (4/1.623; 0,2%) y tamsulosina (10/1.611; 0,6%) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Dutasteride
Dutasteride 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, multicéntricos, 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 dutasteride a la misma dosis de 0,5 mg. El 37% de los pacientes inicialmente randomizados a placebo y el

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

40% de los pacientes randomizados a dutasteride permanecieron en el estudio a 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 (Qmáx) 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 Avodart® 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.

Qmáx (flujo urinario máximo):
El Qmáx medio inicial para los estudios fue de aproximadamente 10 ml/seg (Qmáx normal ≥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 Avodart®. 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 retención urinaria aguda fue de 4,2% en el grupo placebo frente a 1,8% en el grupo de Avodart® (57% de reducción del 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 retención urinaria aguda.
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 de Avodart® (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 de dutasteride en la distribución del pelo no se estudió formalmente durante el programa de fase III, sin embargo, los inhibidores de la 5-alfa 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 dutasteride 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 dutasteride, los cambios en la TSH no se consideraron clínicamente significativos. En todos los estudios clínicos, no hubo evidencia de que dutasteride afecte negativamente a la función tiroidea.

Neoplasia de mama: En los ensayos clínicos de 2 años, que proporcionaron 3.374 paciente-años de exposición a dutasteride, y en el momento del ingreso en la extensión abierta de dos años, hubo 2 casos de cáncer de mama en pacientes tratados con dutasteride y un caso en un paciente que recibió placebo.
Sin embargo, la relación entre el cáncer de mama y dutasteride no es clara.

Efectos sobre la fertilidad masculina
Los efectos de dutasteride 0,5 mg/día sobre las características del semen se evaluaron en voluntarios sanos con edades de 18 a 52 años (n=27 dutasteride, 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 dutasteride cuando se ajustó para los cambios desde la condición inicial en el grupo

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

98

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 dutasteride 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 dutasteride 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.

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 ancianos)
La dosis recomendada de **DUODART®** es una cápsula (0,5 mg/0,4 mg) tomada oralmente aproximadamente 30 minutos después de la misma comida cada día. Las cápsulas deben tragarse enteras y no masticarse o abrirse. El contacto con los componentes de la cápsula de durasteride contenida dentro de la cápsula de cubierta dura puede causar irritación de la mucosa orofaríngea.
Donde sea apropiado, **DUODART®** puede utilizarse para sustituir dutasteride y clorhidrato de tamsulosina concomitantes en una terapia dual existente para simplificar el tratamiento.
Donde sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo desde la monoterapia de dutasteride o clorhidrato de tamsulosina a **DUODART®**.

Insuficiencia renal
No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasteride-tamsulosina.
No se prevé ajuste 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 dutasteride-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 grave, el uso de **DUODART®** está contraindicado (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

CONTRAINDICACIONES:
DUODART® está contraindicado en:
- Mujeres, niños y adolescentes (Ver **Embarazo y Lactancia**).
- pacientes con hipersensibilidad a dutasteride, otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, tamsulosina (incluyendo angioedema inducido por tamsulosina) o cualquiera de los excipientes.
- pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- pacientes con insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
DUODART® debe prescribirse tras una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio y después de considerar las opciones de tratamiento alternativas, incluyendo monoterapias.
En un estudio clínico de 4 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) fue

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de dutasteride y el alfa-bloqueante, tamsulosina, de lo que fue entre los sujetos que no tomaban la combinación. No se estableció relación de causalidad entre dutasteride (sola o en combinación con un alfa-bloqueante) e insuficiencia cardíaca (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**).

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 con HPB antes de iniciar el tratamiento con **DUODART®** y luego periódicamente.

La concentración de antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) es un componente importante en la detección del cáncer prostático. Por lo general, una concentración de PSA sérico total mayor de 4 ng/ml (Hybritech) requiere una evaluación adicional y la consideración de una biopsia de próstata. Los médicos deben ser conscientes de que un nivel inicial de PSA inferior a 4 ng/ml en los pacientes que toman **DUODART®** no excluye un diagnóstico de cáncer de próstata. **DUODART®** causa una disminución de aproximadamente un 50% en los niveles séricos de PSA, después de 6 meses, en pacientes con HPB, incluso en presencia de cáncer de próstata. Aunque puede haber variaciones individuales, la reducción del PSA en aproximadamente un 50% es predecible, ya que se observó en todo el rango de valores iniciales de PSA (1,5 a 10 ng/ml). Por lo tanto, para interpretar un valor aislado de PSA en un hombre tratado con **DUODART®** durante seis meses o más, los valores de PSA deben duplicarse para la comparación con los rangos normales en hombres no tratados. Este ajuste conserva la sensibilidad y la especificidad de la prueba de PSA y mantiene su capacidad para detectar el cáncer de próstata. Cualquier aumento sostenido de los niveles de PSA, durante la terapia con **DUODART®** debe ser cuidadosamente evaluado, incluyendo la consideración de incumplimiento de la terapia con **DUODART®**.

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 **DUODART®**. 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 **DUODART®**, no parece ser necesario realizar el ajuste a este valor.

El tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) debe enfocarse con precaución dado que estos pacientes no se han estudiado.

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 **DUODART®** deben ser advertidos de sentarse o acostarse ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos, debilidad) hasta que los síntomas se resuelvan.

Se ha observado Síndrome de Iris Fláccido 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 **DUODART®** en pacientes para quienes se ha programado cirugía de catarata.

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 **DUODART®** 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.

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.

No se ha estudiado **DUODART®** en pacientes con enfermedad hepática. Se debe tener precaución en la administración de **DUODART®** a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

Este medicamento contiene el colorante amarillo ocaso (E110), que puede causar reacciones alérgicas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

No se han realizado estudios de interacción de fármacos para **DUODART®**. 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 dutasteride 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 dutasteride
Uso concomitante con inhibidores de CYP3A4 y/o glicoproteína P:
Dutasteride 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 dutasteride 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 dutasteride 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 dutasteride. No es probable la inhibición adicional de la 5-alfa reductasa en la exposición aumentada a dutasteride. Sin embargo, se puede considerar una reducción de la frecuencia de dosificación de dutasteride 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 dutasteride de 5 mg no afectó a la farmacocinética de dutasteride.

Efectos de dutasteride sobre la farmacocinética de otros fármacos
En un pequeño estudio (N=24) de dos semanas de duración en hombres sanos, dutasteride (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.
Dutasteride no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o digoxina. Esto indica que dutasteride no inhibe/induce el CYP2C9 o el transportador de la glicoproteína P. Estudios de interacción *in vitro* indican que dutasteride 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 y otros bloqueantes adrenérgicos alfa-1 puede conducir a la intensificación de los efectos hipotensores. Dutasteride-tamsulosina no debe utilizarse en combinación con otros bloqueantes adrenérgicos alfa-1.
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 aclaramiento (26%) y un aumento en el ABC (44%) de clorhidrato de tamsulosina. Se debe tener precaución cuando dutasteride-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, 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, triclormetiazida y clormadinon.
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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

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 **DUODART®**. Dutasteride 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-alfareductasa y los bloqueantes alfa adrenérgicos. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible para los componentes individuales.

Dutasteride
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 dutasteride). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.
Como con otros inhibidores de la 5 alfareductasa, se observó feminización de fetos macho en ratas y conejos cuando se administró dutasteride durante la gestación. Se encontró dutasteride en sangre de ratas hembra después de aparearse con machos tratados con dutasteride. Cuando se administró dutasteride a 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 dutasteride.

Tamsulosina
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 altos, 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
DUODART® está contraindicado para el uso por mujeres. No se han realizado estudios para investigar el efecto de **DUODART®** 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 dutasteride 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 alfa reductasa, dutasteride 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 dutasteride del semen de sujetos que recibieron dutasteride. Basado en estudios en animales, es poco probable que un feto masculino se vea perjudicado si su madre está expuesta al semen de un paciente en

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

FOLIO 102

tratamiento con dutasteride (el riesgo de lo cual es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo). Sin embargo, como con todos los inhibidores de la 5 alfa 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.

Lactancia
No se conoce si dutasteride 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 **DUODART®** 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 **DUODART®**.

REACCIONES ADVERSAS:
No se han realizado estudios clínicos terapéuticos con DUODART®; sin embargo se ha demostrado la bioequivalencia de DUODART® con dutasteride y tamsulosina co-administradas (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas). Los datos presentados aquí se refieren a la co-administración de dutasteride y tamsulosina a partir del análisis a los 2 años del estudio CombAT (Combinación de Avodart® y Tamsulosina), una comparación de 0,5 mg de dutasteride 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 (dutasteride y tamsulosina).

CO-ADMINISTRACIÓN DE DUTASTERIDE Y TAMSULOSINA
Datos de estudios clínicos
Los datos a los 2 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 y segundo año de tratamiento fue respectivamente del 22% y 5% para la terapia de co-administración de dutasteride + tamsulosina, del 14% y 5% para la monoterapia con dutasteride y un 13% y 4% 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 siguientes 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 análisis a los 2 años del Estudio CombAT; la incidencia de estos eventos durante el primer y segundo año de tratamiento se muestra en el cuadro siguiente:

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Incidencia durante el año 1 del tratamiento			Incidencia durante el año 2 del tratamiento		
		Dutasteride + tamsulosina (n=1.610)	Dutasteride (n = 1.623)	Tamsulosina (n = 1.611)	Dutasteride + tamsulosina (n=1.424)	Dutasteride (n = 1.457)	Tamsulosina (n=1.468)
Trastornos del sistema reproductor y de mama, trastornos psiquiátricos e Investigaciones	Impotencia	6,5%	4,9%	3,3%	1,1%	1,3%	0,7%
	Alteración (disminución) de la libido	5,2%	3,8%	2,5%	0,4%	0,9%	0,6%
	Trastornos de eyaculación	8,9%	1,6%	2,7%	0,5%	0,3%	0,5%
	Trastornos de mama (incluye aumento del	2,0%	1,8%	0,8%	0,9%	1,2%	0,3%

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

	tamaño y/o sensibilidad de las mamas)						
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	1,4%	0,6%	1,3%	0,2%	0,1%	0,4%

MONOTERAPIA CON DUTASTERIDE

Datos de Estudios Clínicos

En tres estudios de fase III controlados con placebo del tratamiento con dutasteride (n=2.167) en comparación con el placebo (n=2.158), los eventos adversos considerados por el investigador como relacionados con el fármaco después de uno y dos años de tratamiento fueron similares en tipo y frecuencia a los observados en la rama de monoterapia con dutasteride del estudio CombAT (ver tabla arriba). No hubo cambios aparentes en el perfil de eventos adversos a lo largo de 2 años adicionales en una fase de extensión de estos estudios abiertos.

Datos post-comercialización

Los eventos adversos durante la experiencia post-comercialización se identifican a partir de reportes espontáneos post-comercialización, por lo que la incidencia real es desconocida.

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

MONOTERAPIA CON TAMSULOSINA

Datos de estudios clínicos y datos post-comercialización

Las reacciones adversas y las categorías de frecuencia que se indican en la tabla a continuación se basan en la información disponible de dominio público. Las reacciones frecuentes y poco frecuentes son coherentes con las identificadas en un contexto de estudios clínicos y las categorías de frecuencia generalmente reflejan la incidencia sobre el placebo. Las reacciones raras y muy raras son consistentes con aquellas identificadas en los reportes post-comercialización y las categorías de frecuencia reflejan las tasas de notificación.

	Categoría de Frecuencia			
Clase de sistema orgánico	**Frecuente (≥1/100 <1/10)**	**Poco frecuente (≥1/1000 <1/100)**	**Raro (≥1/10000 <1/1000)**	**Muy raro (<1/10000) incluyendo casos aislados**
Trastornos cardíacos		Palpitaciones		
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento Diarrea Náuseas Vómitos		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Astenia		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Dolor de cabeza	Síncope	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Eyaculación anormal		Priapismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción cutánea, prurito, urticaria	Angioedema	
Trastornos vasculares		Hipotensión postural		

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

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

SOBREDOSIFICACIÓN:
No hay datos disponibles con respecto a sobredosificación con **DUODART®**.
Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales.
Dutasteride
En estudios con voluntarios, dosis únicas diarias de dutasteride 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 dutasteride, 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 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 30 y 90 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN:
Almacenar por debajo de los 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Catalent Germany Schorndorf GmbH, Alemania.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

CPP UK
Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. Nº .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

0145

91

PROYECTO DE RÓTULO

DUODART®
DUTASTERIDE 0,5 mg
TAMSULOSINA 0,4 mg
Cápsulas Duras

Venta Bajo Receta

Elaborado en Alemania

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada cápsula dura de **DUODART®** contiene una cápsula blanda de Dutasteride 0,5 mg y pellets de Clorhidrato de tamsulosina 0,4 mg (equivalentes a 0,367 mg de tamsulosina).
Excipientes: Ver prospecto adjunto.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar por debajo de los 30°C.

Elaborado por: Catalent Germany Schorndorf GmbH, Alemania.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Vencimiento: .....

(*) Envases conteniendo 30 y 90 cápsulas duras.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado