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

DISPOSICIÓN Nº 1464

BUENOS AIRES, 23 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008746-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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

DISPOSICIÓN Nº 1464

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

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

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

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

DISPOSICIÓN Nº 1464

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

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 LINUS y nombre/s genérico/s DUTASTERIDE, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y 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.

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

DISPOSICIÓN Nº 1464

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 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

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

DISPOSICIÓN Nº 1464

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-008746-10-1

DISPOSICIÓN Nº: 1464

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1464

Nombre comercial: LINUS

Nombre/s genérico/s: DUTASTERIDE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANABRIA Nº 2353, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: LINUS.

Clasificación ATC: G04CB02.

Indicación/es autorizada/s: SE DEBE ADMINISTRAR EN HOMBRES SOLAMENTE: TRATAMIENTO DE SINTOMAS MODERADOS A SEVEROS DE HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (HPB) REDUCCION EN EL RIESGO DE RETENCION URINARIA AGUDA (RUA) Y CIRUGIA EN PACIENTES CON SINTOMAS MODERADOS A SEVEROS DE HPB. EN COMBINACION CON EL ALFA-BLOQUEANTE TAMSULOSINA, TRATA Y PREVIENE LA PROGRESION DE LA

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

"2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

1464

HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (HPB) REDUCIENDO EL TAMAÑO DE LA PROSTATA, ALIVIANDO LOS SINTOMAS Y MEJORANDO EL FLUJO URINARIO.

Concentración/es: 0,5 MG de DUTASTERIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DUTASTERIDE 0,5 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,2 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 103 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 6 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,8 MG, POLOXAMER 1,5 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 7 MG, ALMIDON DE MAIZ 30 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC - PVDC BLANCO / ALUMINIO

Presentación: POR 15, 30, 50 Y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: POR 15, 30, 50 Y 60 COMPRIMIDOS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30 ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 1464

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.

"2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

ANEXO II

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

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1464

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008746-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1464, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LINUS

Nombre/s genérico/s: DUTASTERIDE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANABRIA Nº 2353, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: LINUS.

Clasificación ATC: G04CB02.

Indicación/es autorizada/s: SE DEBE ADMINISTRAR EN HOMBRES SOLAMENTE: TRATAMIENTO DE SINTOMAS MODERADOS A SEVEROS DE HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (HPB) REDUCCION EN EL RIESGO DE RETENCION URINARIA AGUDA (RUA) Y CIRUGIA EN PACIENTES CON SINTOMAS MODERADOS A SEVEROS DE HPB. EN COMBINACION CON EL ALFA-BLOQUEANTE TAMSULOSINA, TRATA Y PREVIENE LA PROGRESION DE LA HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (HPB) REDUCIENDO EL TAMAÑO DE LA PROSTATA, ALIVIANDO LOS SINTOMAS Y MEJORANDO EL FLUJO URINARIO.

Concentración/es: 0,5 MG de DUTASTERIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DUTASTERIDE 0,5 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,2 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 103 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 6 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,8 MG, POLOXAMER 1,5 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 7 MG, ALMIDON DE MAIZ 30 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC - PVDC BLANCO / ALUMINIO

Presentación: POR 15, 30, 50 Y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: POR 15, 30, 50 Y 60 COMPRIMIDOS

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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30 ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. el Certificado Nº 56108, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 23 FEB 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1464

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

146

Laboratorio ELEA

A.N.M.A.T. FOLIO 219 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

LINUS

DUTASTERIDE

Comprimidos

Venta Bajo Receta **Industria Argentina**

FÓRMULA

Cada comprimido de **LINUS** contiene:

Dutasteride	0,50 mg
Excipientes:	
Celulosa Microcristalina	103,00 mg
Almidón de Maíz	30,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	6,00 mg
Poloxamer	1,50
Almidón de Maíz Pregelatinizado	7,00
Dióxido de Silicio Coloidal	0,80
Estearato de Magnesio	1,20

Posología y formas de administración:
Ver prospecto adjunto

Presentaciones:

Envase conteniendo 15, 30, 50 y 60 comprimidos

Conservación

Almacenar a una temperatura inferior a los 30 °C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353 CABA
Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum , Farmacéutico

Lote:
Vencimiento ..../..../.....

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

[redacted]

1464

A.N.M.A.T. FOLIO 226 MESA DE ENTRADAS

Laboratorio ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO

LINUS

DUTASTERIDE

Comprimidos

Venta Bajo Receta **Industria Argentina**

FÓRMULA

Cada comprimido de **LINUS** contiene:

Dutasteride	0,50 mg
Excipientes:	
Celulosa Microcristalina	103,00 mg
Almidón de Maíz	30,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	6,00 mg
Poloxamer	1,50
Almidón de Maíz Pregelatinizado	7,00
Dióxido de Silicio Coloidal	0,80
Estearato de Magnesio	1,20

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la testosterona 5 alfa reductasa.

Código ATC: G04CB02

LINUS se absorbe a través de la piel, por lo tanto debe evitarse el contacto con el comprimido por parte de aquellas personas que no están en tratamiento directo con **LINUS** (Ver Instrucciones de Uso/ Manipulación)

INDICACIONES

LINUS SE DEBE ADMINISTRAR EN HOMBRES SOLAMENTE

Tratamiento de síntomas moderados a severos de hiperplasia prostática benigna (HPB). Reducción en el riesgo de retención urinaria aguda (RUA) y cirugía en pacientes con síntomas moderados a severos de HPB.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A

Veronica Grimoldi
Apoderada

[redacted]

1464

A.N.M.A.T. FOLIO 221 MESA DE ENTRADAS

Laboratorio ELEA

En combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia prostática benigna (HPB) reduciendo el tamaño de la próstata, aliviando los síntomas y mejorando el flujo urinario.

FARMACODINAMIA

Dutasteride reduce los niveles circulantes de la dihidrotestosterona (DHT) inhibiendo las isoenzimas de la 5-a-reductasa, tanto del tipo 1 como del tipo 2, las cuales son responsables de la conversión de la testosterona en 5-a-DHT.

Efectos sobre DHT/Testosterona:

El efecto de la administración diaria de dutasteride sobre la reducción en la DHT, depende de la dosis y se observa dentro de 1-2 semanas (85% y 90% de reducción, respectivamente).

En pacientes con HPB tratados con 0,5 mg/día de dutasteride, la mediana de reducción en la DHT sérica fue del 94% a 1 año y del 93% a los 2 años y la mediana de aumento en la testosterona sérica fue del 19% tanto 1 como a 2 años.

Efecto sobre el volumen de la próstata:

Se han detectado reducciones significativas en el volumen de la próstata apenas un mes después del inicio del tratamiento y las reducciones continuaron hasta el mes 24 ($p<0,001$). Dutasteride condujo a una reducción promedio del volumen total de la próstata del 23,6% (de 54,9 cc en el nivel basal hasta 42,1 cc) en el mes 12, comparado con una reducción promedio del 0,5% (de 54,0 cc hasta 53,7 cc) en el grupo de placebo. También ocurrieron reducciones significativas ($p<0,001$) en el volumen de la zona de transición de la próstata apenas un mes después y hasta el mes 24, con una reducción promedio del 17,8% (de 26,8 cc en el nivel basal hasta 21,4 cc) en el grupo de dutasteride comparado con un aumento promedio del 7,9% (de 26,8 cc hasta 27,5 cc) en el grupo placebo en el mes 12. La reducción del volumen de la próstata observado durante los 2 primeros años del tratamiento a doble ciego, se mantuvo durante los 2 años adicionales en los estudios de extensión abiertos. La reducción del tamaño de la próstata conduce a

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac [illegible]
Farmac[illegible]
Director Técnico
Mat. Prof. [illegible]

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.875

[redacted]

una mejoría de los síntomas y una reducción del riesgo de RUA (retención urinaria aguda) y cirugía relacionada con HPB.

Qmáx (Flujo Urinario Máximo):

El Qmáx promedio basal para los estudios con dutasteride fue de aproximadamente 10 ml/seg (Qmáx normal ≥ 15 ml/seg). Luego de uno y dos años de tratamiento, el flujo en el grupo de 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 dutasteride. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa desde el mes 1 hasta el mes 24. El aumento observado en el índice del flujo urinario máximo durante los primeros 2 años de tratamiento doble ciego continuó a lo largo de 2 años adicionales en los estudios de extensión abiertos.

Retención Urinaria Aguda e Intervención Quirúrgica:

Luego de dos años de tratamiento, la incidencia de RUA fue del 4,2% en el grupo de placebo, contra el 1,8% en el grupo dutasteride (57% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa e implica que 42 pacientes (IC del 95%: 30-73) requirieron tratamiento durante dos años para evitar un caso de RUA. La incidencia de cirugía relacionada con HPB luego de dos años fue del 4,1% en el grupo placebo y 2,2% en el grupo de dutasteride (48% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa e implica que 51 pacientes (IC del 95%: 33-109) requirieron tratamiento durante dos años para evitar una intervención quirúrgica.

Distribución del cabello:

El efecto de dutasteride sobre la distribución del cabello no fue formalmente estudiado durante la fase III del programa, sin embargo, los inhibidores de 5-a-reductasa podrían reducir la pérdida de cabello e inducir el crecimiento en sujetos con alopecía androgénica masculina.

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9513

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

[redacted]

1464

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Laboratorio ELEA

Función de la tiroides:

La función de la tiroides se evaluó en un estudio de un año de duración en hombres sanos. Los niveles de tiroxina libre fueron estables en el tratamiento con durasteride pero los niveles de TSH aumentaron levemente (en 0,4 MCIU/ml) comparado con placebo al final de un año de tratamiento. Sin embargo, mientras que los niveles de TSH fueron variables, la mediana de los rangos de TSH (1,4 – 1,9 MCIU/ml) permanecieron dentro de los límites normales (0,5 – 5/6 MCIU/ml). Los niveles de tiroxina libre fueron estables dentro del rango normal y similares para el tratamiento con placebo y con dutasteride. Los cambios en TSH no se consideraron clínicamente significativos. En todos los estudios clínicos, no hubo evidencia de que dutasteride afecte en forma adversa la función de la tiroides.

Neoplasia mamaria:

En los estudios clínicos con dutasteride de 2 años de duración, con 3.374 paciente-años de exposición a dutasteride, al momento del registro en la extensión abierta de 2 años, hubo dos casos de cáncer de mama en los pacientes tratados con dutasteride y 1 caso en un paciente que recibió placebo. Sin embargo, no es clara la relación entre el cáncer de mama y dutasteride.

Efectos en la fertilidad masculina:

Se evaluaron los efectos resultantes de la administración de 0,5 mg/día de dutasteride sobre las características del semen en voluntarios sanos de 18 a 52 años de edad (n=27 dutasteride, n=23 placebo) a lo largo de 52 semanas de tratamiento y durante 24 semanas de seguimiento posteriores al tratamiento. A las 52 semanas, el promedio de reducción porcentual basal en el recuento total de espermatozoides, volumen seminal y motilidad de espermatozoides fue de 23%, 26% y 18%, respectivamente, en el grupo tratado con dutasteride, al realizar ajustes con respecto a los cambios observados a partir del nivel basal en el grupo tratado con placebo. La concentración y la morfología de los espermatozoides permanecieron inalteradas. Una vez transcurridas las 24 semanas de seguimiento, el promedio de cambio porcentual en el recuento total de

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Apoderado

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.875

[redacted]

1464

A.N.M.A.T. FOLIO 224 MESA DE ENTRADAS

espermatozoides de los pacientes tratados con dutasteride permaneció un 23% menor que el nivel basal. Los valores promedio de todos los parámetros permanecieron dentro de los intervalos normales en todo momento, por lo que no cumplieron con el criterio predefinido de cambio clínicamente significativo (30%). Dos sujetos pertenecientes al grupo tratado con dutasteride presentaron disminuciones en el recuento de espermatozoides superiores al 90% del valor registrado en el nivel basal a las 52 semanas, con una recuperación parcial en el período de seguimiento de 24 semanas. La posibilidad de reducción de la fertilidad masculina no puede ser descartada.

Dutasteride en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina:

Dutasteride 0,5 mg/día (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/día (n=1.611) o la combinación de Dutasteride 0,5 mg más tamsulosina 0,4 mg (n=1.610) fueron evaluados en sujetos de sexo masculino con síntomas moderados a severos de HPB que tenían próstata de ≥ 30 cc y un valor de PSA dentro del rango de 1,5 – 10 ng/ml en un estudio multicéntrico, multinacional, randomizado a doble ciego de grupos paralelos. Aproximadamente el 52% de los sujetos tuvieron una exposición previa al tratamiento con inhibidores de la 5-alfa-reductasa o con alfa-bloqueantes. Los criterios de eficacia primarios durante los 2 primeros años de tratamiento fueron el cambio en el Puntaje Internacional de Síntomas Prostáticos (siglas en inglés: IPSS), índice de flujo urinario máximo (Qmáx) y el volumen de la próstata. El IPSS es un instrumento de 8 ítems basados en el AUA-SI con un cuestionario adicional sobre la calidad de vida.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 5313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

[redacted]

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Los resultados luego de 2 años de tratamiento se presentan a continuación:

Parámetros	Período	Combinación	Dutasteride	Tamsulosina
IPSS (unidades)	[Basal] Mes 24 (cambio desde la línea basal)	[16,6] -6,2	[16,4] -4,9a	[16.4] -4,3b
Qmáx (ml/seg)	[Basal] Mes 24 (cambio desde la línea basal)	[10,9] 2,4	[10,6] 1,9c*	[10,7] 0,9d*
Volumen de la próstata	[Basal] (ml) Mes 24 (% cambio desde la línea basal)	[54,7] -26,9	[54,6] -28,0	[55,8] 0,0*
Volumen de la zona de transición de la próstata	[Basal] (ml) Mes 24 (% cambio desde la línea basal)	[27,7] -23,4	[30,3] -22,8	[30,5] 8,8*
Índice de impacto de HPB (BII) (unidades)	[Basal] Mes 24 (cambio desde la línea basal)	[5,3] -2,1	[5,3] -1,7*	[5,3] -1,5*
IPSS pregunta 8 (HPB-relacionado a estado de salud)	[Basal] Mes 24 (cambio desde la línea basal)	[3,6] -1,4	[3,6] -1,1*	[3,6] -1,1*

a. Significado de la combinación alcanzada (p<0,001) vs. dutasteride en el mes 3.
b. Significado de la combinación alcanzada (p<0,001) vs. tamsulosina en el mes 9.
c. Significado de la combinación alcanzada (p<0,006) vs. dutasteride en el mes 6.
d. Significado de la combinación alcanzada (p<0,001) vs. tamsulosina en el mes 6.

* p<0,01

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nyska
Farmacéutico
Dirección Técnica
Mat. Prof. 9313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

[redacted]

A.N.M.A.T. FOLIO 226 MESA DE ENTRADAS

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

Luego de la administración oral de una dosis única de 0,5 mg de dutasteride, el tiempo para alcanzar el pico de concentración sérica es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 60%. La biodisponibilidad de dutasteride no se ve afectada por los alimentos.

Distribución:

Dutasteride tiene un extenso volumen de distribución (300 a 500 l) y se une altamente a las proteínas plasmáticas (>99,5%). Luego de la dosis diaria, las concentraciones séricas de dutasteride alcanzan el 65% de la concentración en estado estacionario luego de 1 mes y aproximadamente el 90% luego de 3 meses. Las concentraciones séricas en estado estacionario (Cee) de aproximadamente 40 ng/ml se alcanzan luego de 6 meses de administración de 0,5 mg una vez por día. La partición de dutasteride desde el suero al semen promedió el 11,5%.

Eliminación:

Dutasteride se metaboliza extensamente *in vivo*. *In vitro*, se metaboliza por el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado. Luego de la administración oral de dutasteride 0,5 mg/día hasta el estado estacionario, 1,0% a 15,4% (promedio del 5,4%) de la dosis administrada se excreta como dutasteride intacto en las heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden el 39%, 21%, 7% y 7% del material relacionado con el fármaco y 6 metabolitos menores (menos del 5% de cada uno). Solo trazas de dutasteride intacto (menos del 0,1% de la dosis) se detectan en la orina humana.

La eliminación de dutasteride depende de la dosis y el proceso se describe con dos vías de eliminación paralelas, una que es saturable a concentraciones clínicamente relevantes y una que no es saturable.

En concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/ml), dutasteride se depura rápidamente tanto por las vías de eliminación que dependen de la concentración

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Fisanotti
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

[redacted]

A.N.M.A.T. FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

como por las independientes de la concentración. Las dosis individuales de 5 mg o menos mostraron evidencia de una rápida depuración y una corta vida media de 3 a 9 días.

En concentraciones terapéuticas, luego de dosis repetidas de 0,5 mg/día, la vía de eliminación lineal más lenta es dominante y la vida media es de aproximadamente 3-5 semanas.

Pacientes ancianos:

La farmacocinética de dutasteride se evaluó en 36 sujetos sanos de sexo masculino entre los 24 y los 87 años de edad luego de la administración de una sola dosis de 5 mg de dutasteride. No se observó influencia significativa de la edad en la exposición a dutasteride pero la vida media fue más corta en los hombres de menos de 50 años de edad. La vida media no fue estadísticamente diferente cuando se comparó el grupo de 50-69 años de edad con el de más de 70 años de edad.

Insuficiencia renal:

El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasteride no se ha estudiado. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg de dutasteride en estado estacionario se recupera en la orina humana, de modo que no se prevee un incremento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasteride para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

El efecto de la farmacocinética de dutasteride en casos de insuficiencia hepática no se ha estudiado. Dado que dutasteride es extensamente metabolizado, se espera que los niveles plasmáticos de dutasteride sean elevados en estos pacientes y su vida media sea prolongada.

Datos de seguridad preclínica:

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

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Wiselbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9313

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

[redacted]

1464

Laboratorio ELEA

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas macho han demostrado una reducción del peso de la próstata y las vesículas seminales, secreción reducida de las glándulas genitales accesorias y una reducción en los índices de fertilidad (causados por el efecto farmacológico de dutasteride). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Como ocurre con otros inhibidores de 5-a-reductasa, la feminización de los fetos masculinos en ratas y conejos se ha observado cuando se administraba dutasteride durante la gestación. Se ha encontrado dutasteride en la sangre de ratas hembras luego del apareamiento con machos tratados con dutasteride. Cuando se administró dutasteride durante la gestación a primates, no se observó feminización de los fetos machos en exposiciones sanguíneas lo suficientemente excesivas a las que probablemente ocurrirían a través del semen humano. Es improbable que los fetos macho se afecten en forma adversa luego de la transferencia seminal de dutasteride.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dutasteride puede administrarse solo o en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina (0,4 mg).

Adultos (incluyendo ancianos):

La dosis recomendada de **LINUS** es de un comprimido de 0,5 mg por vía oral una vez por día. Las comprimidos deben tragarse enteros y pueden tomarse con o sin alimentos. Si olvidó de tomar un comprimido durante un día , siga el tratamiento al día siguiente con un comprimido y no tome dos comprimidos Aunque puede observarse una mejoría en la primera etapa, puede llevar hasta 6 meses antes de lograr una respuesta al tratamiento. No es necesario ajuste de la dosis en los ancianos.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

El uso de **LINUS** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dutasteride, otros inhibidores de la 5-a-reductasa, o a cualquiera de los excipientes.

LINUS está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El tratamiento combinado debería prescribirse luego de una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio debido al aumento del potencial riesgo de eventos adversos y después de haber considerado opciones de tratamiento alternativo, incluyendo monoterapias

Debe realizarse examen digital rectal, como también otras evaluaciones para el cáncer de próstata, en paciente con HPB antes de iniciar el tratamiento con **LINUS** y a partir de entonces en forma periódica.

LINUS se absorbe a través de la piel, por consiguiente, las mujeres, niños y adolescentes deben evitar el contacto con los comprimidos.

Si se tiene contacto con comprimidos el área de contacto debe lavarse inmediatamente con agua y jabón. No se estudió dutasteride en pacientes con enfermedad hepática. Debe tenerse cuidado al administrar **LINUS** a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

La concentración sérica de antígeno prostático específico (APE) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. En general, una concentración total de APE en suero superior a 4 ng/ml (Hybritech) requiere evaluación adicional y consideración de biopsia de próstata. Los médicos deben tener conocimiento de que un APE basal de menos de 4 ng/ml en pacientes que toman dutasteride no excluye un diagnóstico de cáncer de próstata. Dutasteride produce una reducción en los niveles de APE en suero de aproximadamente un 50% después de 6 meses en pacientes con HPB, incluso en presencia de cáncer de próstata. Aunque puede haber variación individual, la reducción en el APE de aproximadamente un 50% es previsible ya que se observó incluso en el rango

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac [illegible]baum
Farmacéutico
Director Técnico

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

[redacted]

1464

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

completo de valores de APE basal (1,5 a 10 ng/ml). Por lo tanto, para interpretar un valor aislado de APE en un hombre tratado con dutasteride durante seis meses o más, los valores de APE deben duplicarse para compararlos con los rangos normales de hombres no tratados. Este ajuste conserva la sensibilidad y la especificidad del ensayo de APE y mantiene su capacidad de detectar cáncer de próstata. Cualquier aumento sostenido en los niveles de APE mientras se encuentra en tratamiento con **LINUS** debe evaluarse cuidadosamente, incluyendo la consideración del incumplimiento del tratamiento con **LINUS**.

Los niveles totales de APE en suero vuelven a los valores basales dentro de un lapso de seis meses luego de discontinuar el tratamiento. La relación entre el APE libre y total permanece constante incluso bajo la influencia de dutasteride. Si los médicos eligen usar un porcentaje de APE libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en hombres que siguen tratamiento con dutasteride no resulta necesario un ajuste a este valor.

Insuficiencia renal:

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasteride. No se anticipa ajuste en la dosificación para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasteride, de modo que debe tenerse cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática, está contraindicado el uso de **LINUS**.

INTERACCIONES

Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** para obtener información sobre la reducción de niveles de APE en suero durante el tratamiento con dutasteride y guías referidas a la detección del cáncer de próstata.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de dutasteride.

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 6315

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

[redacted]

1464

Laboratorio ELEA

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Uso con inhibidores de CYP3A4 y/o P-glicoproteína:

Dutasteride es extensamente metabolizado. Los estudios in vitro indican que este metabolismo es catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se han realizado estudios formales de interacción con potentes inhibidores del CYP3A4. Sin embargo, en un estudio de farmacocinética poblacional, las concentraciones séricas de dutasteride fueron en promedio 1,6 a 1,8 veces mayores, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concurrentemente con verapamil o diltiazem (inhibidores moderados de CYP3A4 e inhibidores de P-glicoproteína) que en otros pacientes. La combinación prolongada de **LINUS** con fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 (por ej.: Ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol, administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones séricas de dutasteride. La inhibición adicional de la 5-a-reductasa a una exposición aumentada de dutasteride no es probable. Sin embargo, puede considerarse una reducción de la frecuencia de dosificación de **LINUS** si se observan efectos colaterales. Debe observarse que en el caso de inhibición enzimática, la extensa vida media puede prolongarse aún más y puede llevar más de 6 meses de tratamiento concurrente antes de alcanzar un nuevo estado estacionario.

La administración de 12 g de colestiramina, una hora antes de una dosis única de 5 mg de dutasteride no afectó la farmacocinética del mismo.

Efectos de dutasteride sobre la farmacocinética de otros fármacos:

Dutasteride no tiene efecto sobre la farmacocinética de warfarina o digoxina. Esto indica que dutasteride no inhibe/induce CYP2C9 o la P-glucoproteína transportadora. Estudios de interacción in vitro indican que dutasteride no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A.

En un estudio pequeño (N=24) de dos semanas de duración en hombres sanos, dutasteride (0,5 mg por día) no tuvo efectos sobre la farmacocinética de tamsulosina o terazosina.

Tampoco hubo evidencia de interacción farmacodinámica en este estudio.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A

Veronica Grimaldi
Apoderada
DNI 22.695.675

[redacted]

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Laboratorio ELEA

EMBARAZO Y LACTANCIA

LINUS está contraindicado en las mujeres.

Dutasteride se absorbe a través de la piel, por consiguiente, las mujeres embarazadas y lactantes,deben abstenerse de entrar en contacto con el producto

Fertilidad:

Se ha informado que dutasteride afecta las características del semen (reducción en el recuento de espermatozoides, el volumen seminal y la motilidad de espermatozoides) en hombres sanos. La posibilidad de reducción de la fertilidad masculina no puede ser descartada.

Embarazo:

Como ocurre con otros inhibidores de 5-a-reductasa, **LINUS** inhibe la transformación de testoterona en dihidrotestoterona y puede, si se administra a mujeres embarazadas de fetos varones, inhibir el desarrollo de los genitales externos del feto. Se han recuperado pequeñas cantidades de dutasteride del semen de sujetos que recibían 0,5 mg de dutasteride por día. En base a estudios realizados en animales, es improbable que un feto masculino sea afectado de manera adversa si su madre se expone al semen de un paciente tratado con dutasteride (cuyo riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo). Sin embargo, como ocurre con todos los inhibidores de 5-a-reductasa, cuando la pareja de un paciente está, o potencialmente podría estar embarazada, se recomienda que el paciente evite la exposición de su pareja al semen mediante el uso de un preservativo.

Lactancia:

Se desconoce si dutasteride se excreta en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias:

Verónica Grimaldi
Apoderada
DNI 22.895.675

[redacted]

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

En base a las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de dutasteride, el tratamiento con **LINUS** no debería interferir con la capacidad de conducir u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Dutasteride como monoterapia:

Aproximadamente el 19% de los 2.167 pacientes que recibieron dutasteride en ensayos controlados con placebo en Fase III de 2 años de duración desarrollaron reacciones adversas durante el primer año de tratamiento. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados y ocurrieron en el sistema reproductivo. No hubo cambios evidentes en el perfil de eventos adversos luego de 2 años en estudios abiertos de extensión.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas obtenidas a partir de los estudios clínicos controlados y de la experiencia post-comercialización. Los eventos adversos enumerados son eventos de estudios clínicos, adjudicados por el investigador, relacionados a la droga (con una incidencia mayor o igual a 1 %), informados con una mayor incidencia en pacientes tratados con dutasteride comparado con placebo durante el primer año de tratamiento. Los eventos adversos obtenidos de la experiencia post-comercialización fueron identificados a partir de informes espontáneos de post-comercialización, por lo tanto la incidencia verdadera es desconocida.

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Eisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
M.P. 5313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

1464

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Laboratorio ELEA

Sistema orgánico	[redacted]	Incidencia a partir de los datos de estudios clínicos
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Trastornos mamarios (incluye agrandamiento mamario y/o sensibilidad mamaria)	1,3%
Trastornos del sistema inmune	[redacted]	[redacted]

LINUS en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina:

Los datos del año 2 provenientes del estudio CombAT, que comparó dutasteride 0,5 mg (n=1.623) y tamsulosina 0,4 mg (n=1.611) una vez al día solo o combinado (n=1.610) han mostrado que la incidencia de cualquier evento adverso adjudicado por el investigador relacionado a la droga durante el primer y segundo año de tratamiento respectivamente fue de 22% y 5% para el tratamiento combinado de dutasteride/tamsulosina, 14% y 5% para la monoterapia con dutasteride y 13% y 4% para la monoterapia de tamsulosina. La mayor incidencia de eventos adversos en el grupo con el tratamiento combinado en el primer año de tratamiento se debió a la mayor incidencia de trastornos reproductivos, específicamente desórdenes eyaculatorios, observados en este grupo.

Los siguientes eventos adversos de estudios clínicos, adjudicados por el investigador relacionados a la droga han sido informados con una incidencia mayor o igual a 1% durante el primer año de tratamiento, en el análisis de 2 años del estudio CombAT. la incidencia de estos eventos durante el primer y segundo año de tratamiento se muestra en la tabla siguiente:

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac [illegible] Nisenbaum
Apoderado
Gerente Técnico
M.N. [illegible]

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

[redacted]

1464

Laboratorio ELEA

A.N.M.A.T. FOLIO 235 MESA DE ENTRADAS

Sistema orgánico	[redacted]	Incidencia durante el año 1 de tratamiento	[redacted]		
		Dutasteride y Tamsulosina (n=1.610)		Dutasteride y Tamsulosina (n=1.424)	[illegible]
Trastornos mamarios, del sistema reproductor y trastornos psiquiátricos		8,5%		1,1%	[illegible]
		5,2%		0,4%	0,9%
		5,9%		0,5%	[illegible]
	Trastornos mamarios (incluye agrandamiento mamario y/o sensibilidad mamaria)	2,0%		0,9%	1,2%
[redacted]		1,4%		0,2%	0,1%

INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN

LINUS se absorbe a través de la piel, por lo tanto debe evitarse el contacto con el comprimido por parte de aquellas personas que no estan en tratamiento directo con **LINUS**, en especial niños, adolescentes , mujeres , embarazadas o con posible embarazo y lactantes. Si se tiene contacto con los comprimidos , debe lavarse inmediatamente el área de contacto con agua y jabón.

SOBREDOSIFICACIÓN

En estudios en voluntarios se han administrado dosis diarias únicas de dutasteride de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días sin afectar significativamente la seguridad. En estudios clínicos, se han administrado dosis de 5 mg por día a sujetos durante 6 meses sin efectos adversos adicionales a los observados con dosis terapéuticas de 0,5 mg. No hay un antídoto específico para **LINUS**, por lo tanto, en casos de sospecha de sobredosis, debe aplicarse tratamiento sintomático y de soporte según corresponda.

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Director Técnico
Mat. Prof. 9313

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

[redacted]

A.N.M.A.T. FOLIO 56 MESA DE ENTRADAS

Laboratorio ELEA

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 – Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 15, 30, 50 y 60 comprimidos

CONSERVACIÓN

Almacenar a una temperatura inferior a los 30 °C

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353 CABA
Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum , Farmacéutico

Ultima revisión

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9312

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.875

[redacted]