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

DISPOSICIÓN Nº 4274

BUENOS AIRES, 24 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009033-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DUODART / DUTASTERIDE - TAMSULOSINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, DUTASTERIDE 0,5 mg – TAMSULOSINA 0,4 mg, aprobada por Certificado Nº 56.036.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 240 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DUODART / DUTASTERIDE - TAMSULOSINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, DUTASTERIDE 0,5 mg – TAMSULOSINA 0,4 mg, aprobada por Certificado Nº 56.036 y Disposición Nº 0145/11, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 17 a 64.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0145/11 los prospectos autorizados por las fojas 17 a 32, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.036 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009033-12-8

DISPOSICION Nº

js 4274

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 4274 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.036 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DUODART / DUTASTERIDE - TAMSULOSINA,

Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, DUTASTERIDE 0,5 mg – TAMSULOSINA 0,4 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0145/11.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-018685-10-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 0145/11.-	Prospectos de fs. 17 a 64, corresponde desglosar de fs. 17 a 32.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.036 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de....24 JUL 2012.....

Expediente Nº 1-0047-0000-009033-12-8

DISPOSICIÓN Nº

js 4274

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

4 2 7 4

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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

VENTA BAJO RECETA Industria Alemana

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).

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 c.s.; Almidón de maíz c.s.

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; Agua purificada c.s.; 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 0,825 mg; Agua purificada c.s.(*). *Recubrimiento:* Ácido metacrílico-copolímero del acrilato etílico 10,40 mg; Talco 4,16 mg; Trietilcitrato 1,04 mg; Agua purificada c.s.(*)

(*) El agua purificada desaparece durante el proceso de secado del pellet.

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-α-reductasa 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:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

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 (Área Bajo la Curva) de tamsulosina.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

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 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 clearance intrínseco es independiente de la unión de clorhidrato de tamsulosina a AAG (del inglés Alfa-1-acid glycoprotein), pero disminuye con la edad, dando como resultado una exposición un 40% más alta (ABC) en sujetos de 55 a 75 años de edad en comparación con sujetos de 20 a 32 años de edad.

Insuficiencia renal
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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

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 53% de los sujetos tuvo una exposición previa a un inhibidor de la 5-α-reductasa o tratamiento con un alfa-bloqueante. El criterio primario de valoración de eficacia durante los primeros 2 años de tratamiento fue el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas de Próstata (IPSS, por sus siglas en inglés), un instrumento de 8 ítems basado en AUA-SI (por sus siglas en inglés Índice de Síntomas de la Asociación Urológica Americana) con una pregunta adicional sobre la calidad de vida. Los criterios secundarios de valoración de eficacia a los dos años incluyeron la tasa máxima del flujo urinario (Qmáx) y el volumen de la próstata. La combinación logró una diferencia con significancia estadística para IPSS al mes 3 comparado con dustasteride y al mes 9 comparado con tamsulosina. La combinación logró una diferencia con significancia estadística para Qmáx al mes 6 comparado con dutasteride y tamsulosina.

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.

El criterio primario de eficacia a los 4 años de tratamiento fue el tiempo al primer evento de RUA o cirugía relacionada con HPB. Luego de 4 años de tratamiento, el tratamiento en combinación redujo de manera estadísticamente significativa el riesgo de RUA o de cirugía relacionada con HPB (65,8% de reducción en el riesgo p<0,001 [IC 95%: 54,7% a 74,1%]) comparado con la monoterapia de tamsulosina. La incidencia de RUA o de cirugía relacionada con HPB al año 4 fue 4,2% para el tratamiento en combinación y 11,9% para tamsulosina (p<0,001). Comparado con la monoterapia de dutasteride, el tratamiento en combinación redujo el riesgo de RUA o cirugía relacionada con HPB en un 19,6% (p=0,18 [IC 95%: -10,9% a 41,7%]). La incidencia de RUA o cirugía relacionada con HPB al año 4 fue 4,2% para el tratamiento en combinación y 5,2% para dutasteride.
Los criterios de valoración secundarios luego de 4 años de tratamiento incluyeron el tiempo a la progresión clínica (definida como un compuesto de: deterioro de IPSS en ≥ 4 puntos, eventos de RUA relacionados con HPB, incontinencia, infección del tracto urinario (ITU), e insuficiencia renal) cambio en IPSS, tasa máxima del flujo urinario (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 4 años de tratamiento se presentan a continuación:

Parámetro	Punto en el tiempo	Combinación	Dutasteride	Tamsulosina
RUA o cirugía relacionada con HPB (%)	Incidencia al mes 48	4,2	5,2	11,9[a]

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

A.N.M.A. FOLIO 21 MESA DE ENTRADA

Progresión clínica* (%)	Mes 48	12,6	17,8[b]	21,5[a]
IPSS (unidades)	[Estado basal]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	-6,3	-5,3[b]	-3,8[b]
Qmáx (ml/seg)	[Estado basal]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	2,4	2,0	0,7[a]
Volumen prostático (ml)	[Estado basal]	[54,7]	[54,6]	[55,8]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	-27,3	-28,0	+4,6[a]
Zona de transición de volumen de la próstata (ml)	[Estado basal]	[27,7]	[30,3]	[30,5]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	-17,9	-26,5	18,2[a]
Índice de Impacto HPB (BII) (unidades)	[Estado basal]	[5,3]	[5,3]	[5,3]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	-2,2	-1,8[b]	-1,2[a]
IPSS Pregunta 8 (Estado de Salud relacionado con HPB) (unidades)	[Estado basal]	[3,6]	[3,6]	[3,6]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	-1,5	-1,3[b]	-1,1a

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

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

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

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

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 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 19478

A.N.M.A. FOLIO 22 MESA DE ENTRADA

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-α-reductasa pueden reducir la pérdida del cabello y pueden inducir el crecimiento del cabello en personas con patrón masculino de pérdida de cabello (alopecia androgenética masculina).

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

Incidencia de cáncer mamario
En estudios clínicos de monoterapia para HPB, que proporcionaron datos de 3.374 pacientes-año de exposición a Avodart®, hubo dos casos de cáncer de mama reportados en pacientes tratados con Avodart®, uno luego de 10 semanas y uno luego de 11 meses de tratamiento; y un caso en un paciente tratado con placebo. En estudios clínicos subsecuentes en HPB y en otro con 8.231 hombres entre 50 y 75 años de edad, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un nivel basal de PSA entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml, proporcionaron 17.489 pacientes-año de exposición a Avodart® y 5.027 pacientes-año de exposición a Avodart® y tamsulosina en combinación, no hubo casos adicionales en ninguno de los grupos de tratamiento. Se desconoce la relación entre el uso a largo plazo de dutasteride y el cáncer de mama en hombres.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

A.N.M.A.T. FOLIO 23 MESA DE ENTRADAS

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 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.

Insuficiencia cardíaca
En un estudio de 4 años de comparación de Avodart® coadministrado con tamsulosina y Avodart® o tamsulosina en monoterapia en hombres con HPB (estudio CombAT), 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: Avodart®, 4/1.623 (0,2%) y tamsulosina, 10/1.611 (0,6%). El riesgo relativo estimado para el tiempo de ocurrencia de la primera insuficiencia cardíaca fue 3,57 [95% IC: 1,17; 10,8] para el tratamiento en combinación comparado con Avodart® monoterapia y 1,36 [95% IC: 0,61; 3,07] comparado con tamsulosina monoterapia. No se ha establecido una relación causal entre dutasteride (solo o en combinación con un bloqueante alfa) e insuficiencia cardíaca (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
En una comparación de 4 años de duración entre placebo y dutasteride en 8.231 hombres entre 50 y 75 años de edad, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un nivel basal de PSA entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml (Estudio REDUCE), hubo una incidencia mayor para el término compuesto insuficiencia cardíaca en sujetos tratados con Avodart® (30/4.105, 0,7%) versus placebo (16/4.126, 0,4%) para el riesgo relativo estimado en el tiempo al primer evento de insuficiencia cardíaca de 1,91 [IC 95%: 1,04; 3,50]. En un análisis post-hoc del uso concomitante de un bloqueante alfa, hubo una incidencia mayor para el término compuesto insuficiencia cardíaca en sujetos tratados con Avodart® y un bloqueante alfa concomitantemente (12/1.152, 1,0%), comparado con sujetos no tratados con dutasteride y un bloqueante alfa concomitantemente: Avodart® y sin bloqueante alfa (18/2.953, 0,6%), placebo y un bloqueante alfa (1/1.399, <0,1%), placebo y sin bloqueante alfa (15/2.727, 0,6%). No se ha establecido una relación causal entre dutasteride (solo o en combinación con un bloqueante alfa) e insuficiencia cardíaca (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Cáncer de próstata y tumores de alto grado
En una comparación de 4 años de placebo y Avodart® en 8.231 hombres entre 50 y 75 años de edad, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un nivel basal de PSA entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml (Estudio REDUCE), se tuvieron datos de biopsia por punción prostática de 6.706 sujetos disponibles para determinar el Score de Gleason. En el estudio hubo 1.517 sujetos diagnosticados con cáncer de próstata. La mayoría de los cánceres de próstata detectables mediante biopsia en ambos grupos de tratamiento fueron diagnosticados como de grado bajo (Gleason 5-6). No hubo diferencia en la incidencia de cánceres Gleason 7-10 (p=0,81).
Hubo una incidencia mayor de cáncer de próstata Gleason 8-10 en el grupo Avodart® (n=29, 0,9%) comparado con el grupo placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). En los años 1 y 2, el número de sujetos con cánceres Gleason 8-10 fue similar en el grupo Avodart® (n=17, 0,5%) y el grupo placebo (n=18, 0,5%). En los años 3 y 4, se diagnosticaron más cánceres Gleason 8-10 en el grupo Avodart® (n=12, 0,5%) comparado con el grupo placebo (n=1, <0,1%) (p=0,035). No se dispone de datos sobre el efecto de dutasteride luego de 4 años en hombres en riesgo de desarrollar cáncer de próstata. El porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres Gleason 8-10 fue consistente durante los periodos de tiempo del estudio (Años 1-2 y Años 3-4) en el grupo Avodart® (0,5% en cada período de tiempo), mientras que en el grupo placebo, el porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres Gleason 8-10 fue menor durante los Años 3-4 que en los Años 1-2 (<0,1% versus 0,5%, respectivamente). En un estudio de HPB de 4 años de duración (CombAT) donde no hubo biopsias mandatorias por protocolo y todos los diagnósticos de cáncer

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

de próstata se basaron en biopsias por causa, las tasas de cánceres Gleason 8-10 fueron (n=8, 0,5%) para Avodart®, (n=11, 0,7%) para tamsulosina y (n=5, 0,3%) para el tratamiento en combinación (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Efectos sobre el antígeno específico prostático (PSA) y detección de cáncer de próstata
En una comparación de 4 años de duración entre placebo y Avodart® en 8.231 hombres entre 50 y 75 años de edad, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un nivel basal de PSA entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml (Estudio REDUCE), el tratamiento con Avodart® provocó un descenso en la media de PSA sérico en aproximadamente un 50% luego de seis meses de tratamiento con una amplia variabilidad (desviación estándar del 30%) entre los pacientes. La supresión de PSA observada a los seis meses fue similar en hombres quienes desarrollaron o no cáncer de próstata detectable por biopsia durante el estudio (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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 dutasteride contenida dentro de la cápsula de cubierta dura puede causar irritación de la mucosa orofaríngea.
Cuando sea apropiado, **DUODART®** puede utilizarse para sustituir dutasteride y clorhidrato de tamsulosina concomitantes en una terapia dual existente para simplificar el tratamiento.
Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo desde la monoterapia de 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 de la dosis para pacientes con insuficiencia renal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de 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-α-reductasa, tamsulosina (incluyendo angioedema inducido por tamsulosina) o cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Insuficiencia cardíaca
En dos estudios clínicos de 4 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de dutasteride y un alfa-bloqueante, principalmente tamsulosina, de lo que fue entre los sujetos que no tomaban la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue baja (≤ 1%) y variable entre los estudios (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos**).

Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA) y detección de cáncer de próstata
El tacto rectal, así como otras evaluaciones para el cáncer de próstata u otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la HPB, deben realizarse en los pacientes 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. **DUODART®** causa una disminución de aproximadamente un 50% en los niveles séricos medios de PSA, después de 6 meses de tratamiento.
Los pacientes tratados con **DUODART®** deben tener un nuevo nivel basal de PSA establecido luego de 6 meses de tratamiento con **DUODART®**. Se recomienda un monitoreo posterior regular de los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado de los niveles más bajos de PSA durante el tratamiento con **DUODART®** pueden indicar la presencia de cáncer de próstata (particularmente cáncer de alto grado) o un no cumplimiento con el tratamiento con **DUODART®**, y debe ser cuidadosamente evaluado, incluso si esos valores se encuentren aún en el rango normal para hombres no tratados con un inhibidor de la 5-α-reductasa (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos). En la interpretación de un valor de PSA para un paciente tratado con **DUODART®**, para comparación deben usarse valores previos de PSA realizados durante el tratamiento con dutasteride.
El tratamiento con **DUODART®** no interfiere con el uso de PSA como una herramienta para asistir el diagnóstico del cáncer de próstata luego de que se establezca un nuevo nivel basal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos**).
Los niveles de PSA sérico total regresan a los valores iniciales dentro de los 6 meses de la discontinuación del tratamiento. La relación entre PSA libre y total permanece constante incluso bajo la influencia de **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.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado
En un estudio de 4 años que incluyó más de 8.000 hombres entre 50 y 75 años de edad, con una biopsia negativa previa para cáncer de próstata y un nivel basal de PSA entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml (estudio REDUCE), 1.517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Hubo una incidencia mayor de cáncer de próstata Gleason 8 a 10 en el grupo Avodart® (n=29, 0,9%) comparado con el grupo placebo (n=19, 0,6%). No hubo incrementos en la incidencia en cáncer de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre dutasteride y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres tratados con **DUODART®** deben ser evaluados regularmente para cáncer de próstata incluyendo el testeo de PSA (Ver **Estudios Clínicos**).

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

Glaxo SmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

A.N.M.M. FOLIO 2b MESA DE ENTRADA

Hipotensión
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 recomienda precaución cuando agentes bloqueantes adrenérgicos alfa, incluyendo tamsulosina, se coadministren con inhibidores PDE5 (5-fosfodiesterasa). Los bloquenates adrenérgicos alfa y los inhibidores PDE5 son vasodilatadores y pueden disminuir la presión sanguínea. El uso concomitante de ambas clases de medicamentos puede potencialmente causar hipotensión sintomática (Ver **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Síndrome de Iris Fláccido Intraoperatorio
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 cataratas.
Durante la evaluación pre-operatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deben considerar si los pacientes con cirugía de cataratas programada están siendo o han sido tratados con **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.

Cápsula
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.

Insuficiencia hepática
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**).

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios de interacción de fármacos para **DUODART®**. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales.

Dutasteride

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

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-α-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, inhibidores PDE5 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 clearance (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.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

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-α-reductasa 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-α-reductasa, 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-α-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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

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 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-α-reductasa, cuando la pareja del paciente está o pudiera estar potencialmente embarazada, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante el uso de un preservativo.
La administración de clorhidrato de tamsulosina a ratas y conejas preñadas no mostró evidencia de daño fetal.

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 4 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 4 años del estudio CombAT han demostrado que la incidencia de cualquier evento adverso considerado por el investigador como relacionado con el fármaco durante el primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento fue respectivamente del 22%, 6%, 4% y 2% para la terapia de co-administración de dutasteride + tamsulosina, del 15%, 6%, 3% y 2% para la monoterapia con dutasteride y un 13%, 5%, 2% y 2% para la monoterapia con tamsulosina. La mayor incidencia de eventos adversos en el grupo de terapia de co-administración en el primer año de tratamiento fue debido a una mayor incidencia de trastomos 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 Estudio CombAT; la incidencia de estos eventos durante los 4 años de tratamiento se muestra en el cuadro siguiente:

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Incidencia durante el periodo de tratamiento			
		Año 1	Año 2	Año 3	Año 4
	Combinación[a] (n)	(n=1.610)	(n=1.428)	(n=1.283)	(n=1.200)
	Dutasteride	(n=1.623)	(n=1.464)	(n=1.325)	(n=1.200)
	Tamsulosina	(n=1.611)	(n=1.468)	(n=1.281)	(n=1.112)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos				
	Combinación[a]	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasteride	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosina	1,3%	0,4%	<0,1%	0%

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca (término compuesto[b])				
	Combinación[a]	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteride	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosina	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Trastornos del sistema reproductor y de mama, Trastornos psiquiátricos, e Investigaciones	Impotencia				
	Combinación[a]	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteride	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosina	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Alteración (disminución) de la libido				
	Combinación[a]	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteride	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosina	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Trastornos de eyaculación				
	Combinación[a]	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasteride	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosina	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Trastornos de mama[b]				
	Combinación[a]	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasteride	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosina	0,8%	0,4%	0,2%	0%

[a]Combinación= dutasteride 0,5 mg una vez al día más tamsulosina 0,4 mg una vez al día.
[b]Insuficiencia cardíaca es un término compuesto que reúne insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia ventricular, insuficiencia cardiovascular, cardiomiopatía congestiva.
[c]Incluye sensibilidad y aumento del tamaño de las mamas.

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.

Trastornos psiquiátricos: Humor depresivo muy raramente.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

A.N.M.A.T. FOLIO 31 MESA DE ENTRADA

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 del sistema nervioso	Mareo	Dolor de cabeza	Síncope	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones		
Trastornos vasculares		Hipotensión postural		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis		
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento Diarrea Náuseas Vómitos		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción cutánea, prurito, urticaria	Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Eyaculación anormal			Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Astenia		

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**).

Datos post-comercialización: Adicionalmente se han reportado fibrilación atrial, arritmia, taquicardia y disnea en asociación al uso de tamsulosina. La frecuencia de los eventos y el rol causal de tamsulosina no pueden ser determinados con certeza.

OTRA INFORMACIÓN

El estudio REDUCE reveló una incidencia mayor de cáncer de próstata Gleason 8-10 en los hombres tratados con dutasteride comparado con placebo (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). No se ha establecido si el efecto de dutasteride para reducir el volumen de la próstata, o factores relacionados al estudio, impactó en los resultados de este estudio.

Se ha reportado lo siguiente en estudios clínicos y en uso post-comercialización: Cáncer mamario en hombres (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

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:
Conservar a una temperatura inferior a los 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 56.036.

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 LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

PI UK 16/04/12 / GDS08-IPI06 / GDS09-IPI07
Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. Nº .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15476