



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 1573

BUENOS AIRES, 12 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020825-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PLENUR / DUTASTERIDE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,500 mg, aprobada por Certificado N° 55.988.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 53 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

5.
①



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **1573**

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 PLENUR / DUTASTERIDE, Forma
farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,500 mg, aprobada por
Certificado N° 55.988 y Disposición N° 8215/10, propiedad de la firma
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 14 a 20
y 39 a 52.

57. ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 8215/10 los prospectos autorizados por las fojas 14 a 20, 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 N° 55.988 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1573

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.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020825-12-0

DISPOSICIÓN N° 1573

js

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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 N°.....**1573**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.988 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PLENUR / DUTASTERIDE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 8215/10.-
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010511-10-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8215/10.-	Prospectos de fs. 14 a 20 y 39 a 52, corresponde desglosar de fs. 14 a 20.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Autorización N° 55.988 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días..... 12 MAR 2013del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-020825-12-0

DISPOSICIÓN N° **1573**

js

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

1573



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92
ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO

PLENUR

DUTASTERIDE, 0,500 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido x 0,5 mg. contiene:

DUTASTERIDE	0,500 mg
Excipientes	
Butilhidroxitolueno	1,120 mg
Lauril sulfato de sodio	1,680 mg
Amarillo de quinolina laca alumínica	0,212 mg
Lactosa	171,768 mg
Celulosa microcristalina	84,000 mg
Povidona K-30	6,720 mg
Crospovidona	11,200 mg
Estearato de magnesio	2,800 mg

Acción Terapéutica: inhibidor de la testosterona-5- α -reductasa.

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.

Acción Farmacológica

Propiedades farmacodinámicas

Dutasteride reduce los niveles circulantes de la dihidrotestosterona (DHT) inhibiendo las isoenzimas de la 5- α -reductasa, tanto del tipo 1 como del tipo 2, las cuales son res-

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INFS ADRIANA GARCIA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO

rab

ponsables de la conversión de la testosterona en 5- α -DHT.

El efecto del 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 a 1 como a 2 años.

Efecto sobre el volumen de próstata

Se han detectado reducciones significativas en el volumen de la próstata al mes de iniciado el tratamiento; las reducciones continuaron hasta el mes 24 ($p < 0,001$). Dutasteride provoca una reducción del volumen prostático total del orden de 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. La reducción del tamaño de la próstata lleva a una mejoría de los síntomas con reducción del riesgo de RUA (retención urinaria aguda) y cirugía relacionada HPB.

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 de dutasteride es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 60%, no se ve afectada por los alimentos.

Distribución: dutasteride tiene un extenso volumen de distribución (300 a 500 l) y se liga casi totalmente 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 90% luego de 3 meses.

Eliminación: dutasteride se metaboliza extensamente in vivo. In vitro, dutasteride se metaboliza por el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado. El 1,0% al 15,4% (promedio del 5,4%) de la dosis administrada se excreta como dutasteride intacta 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). En la orina humana se detectaron solo trazas de dutasteride intacto. La

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. DE REG. N.º 1111

eliminación de dutasteride depende de la dosis y existen 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 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 vida media de dutasteride se halló más corta en los hombres de menos de 50 años de edad, pero 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: dada la farmacocinética del dutasteride no se prevé un incremento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasteride para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: si bien la farmacocinética del dutasteride en insuficiencia hepática no ha sido estudiada se considera que los niveles plasmáticos de dutasteride serían elevados en estos pacientes y su vida media más prolongada (ver Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones).

Posología y Modo de administración

Adultos (incluyendo ancianos): la dosis recomendada de **PLENUR** es de un comprimido (0,5 mg) por vía oral una vez por día, con o sin alimentos. Aunque puede observarse una mejora en una primera etapa, puede llevar hasta 6 meses antes de lograr una respuesta al tratamiento. No es necesario ajuste de la dosis en los ancianos.

Insuficiencia renal: no se prevé ajuste en la dosificación para pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética).

Insuficiencia hepática: debe tenerse cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

En pacientes con insuficiencia hepática severa, está contraindicado el uso de dutaste-

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.T. PROF. 11.000



ride (ver Contraindicaciones).

Contraindicaciones: PLENUR está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes, en pacientes con hipersensibilidad a dutasteride, otros inhibidores de la 5- α -reductasa, o a cualquiera de los excipientes, y en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Advertencias y Precauciones: debe realizarse tacto rectal, como también otras evaluaciones para el cáncer de próstata, en pacientes con HPB antes de iniciar el tratamiento con PLENUR y a partir de entonces en forma periódica. La concentración sérica de antígeno prostático específico (APE o PSA) 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 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 dutasteride debe evaluarse cuidadosamente, incluyendo la consideración del incumplimiento del tratamiento con dutasteride.

Los niveles totales de APE en suero vuelven a los valores basales dentro de un lapso de seis meses 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

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
LABORADORA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. 2005. 11.077

en hombres que siguen tratamiento con dutasteride, no resulta necesario un ajuste a este valor.

Los inhibidores de la 5 α -reductasa pueden aumentar el riesgo de desarrollo de cáncer de próstata de alto grado.

Interacciones medicamentosas

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

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 verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados de CYP3A4 e inhibidores de P-glicoproteína) que en otros pacientes. La combinación prolongada de dutasteride 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- α -reductasa a una exposición aumentada de dutasteride no es probable. Sin embargo, puede considerarse una reducción de la frecuencia de dosificación de dutasteride 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.

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-glicoproteína transportadora.

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
MODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. 19505.1997

Estudios de interacción in vitro indican que dutasteride no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2DA, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

No se observó interacción en la farmacocinética o farmacodinamia entre dutasteride y tamsulosina o terazosina.

Embarazo y Lactancia: está contraindicado en las mujeres.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias

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

Reacciones adversas: se han informado las siguientes reacciones adversas con una incidencia más alta que en los grupos de placebo durante el primer año de tratamiento en ensayos clínicos controlados.

Sistema Orgánico	Reacción Adversa	Incidencia
Trastornos del sistema reproductor y desórdenes mamarios	Impotencia	6,0%
	Alteración de la libido (reducción)	3,7%
	Desórdenes eyaculatorios	1,8%
	Trastornos mamarios*	1,3%

* incluye agrandamiento mamario y/o sensibilidad mamaria

No hubo cambios aparentes en el perfil de eventos adversos luego de la apertura de los estudios de extensión mayor a dos años.

La incidencia de eventos adversos se reduce con el tiempo.

La incidencia de reacciones adversas más raras o reacciones adversas que pueden ocurrir luego del tratamiento prolongado se desconoce actualmente.

En estudios postcomercialización se ha reportado un aumento de la incidencia de cáncer de próstata de alto grado en hombres tratados con inhibidores de la 5 α -reductasa.

Desórdenes en el sistema inmune

Muy raramente: reacciones alérgicas que incluyen rash, prurito, urticaria, edema, localizado y angioedema.

Sobredosificación: en estudios de dutasteride 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

rab

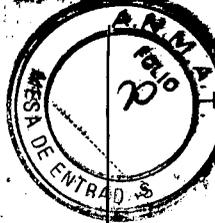
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ANT. 1995

1573



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 dutasteride, por lo tanto, en casos de sospecha de sobredosis, debe aplicarse tratamiento sintomático y de soporte según corresponda.

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envase con 10, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../..

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 55.988

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADOBIANA GARCIA
AFODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO