



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

**DISPOSICIÓN N° 5 6 2 8**

BUENOS AIRES, 25 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015060-11-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones BALIARDA S.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 autorizado para su consumo público en el mercado interno de ESTADOS UNIDOS, país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

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

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

*[Firma manuscrita]*



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

**DISPOSICIÓN N° 5628**

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.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.



DISPOSICIÓN N° 5628

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

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 DT 11.07.19y nombre/s genérico/s DUTASTERIDE + TAMSULOSINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por BALIARDA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

5. 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 N°            con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la  
norma legal vigente.



DISPOSICIÓN N° 5628

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

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

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-015060-11-5

DISPOSICIÓN N°: **5628**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **5 6 2 8**

Nombre comercial: DT 11.07.19

Nombre/s genérico/s: DUTASTERIDE + TAMSULOSINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SAAVEDRA Nº 1260/62, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS LIBERACION CONTROLADA.

Nombre Comercial: DT 11.07.19.

Clasificación ATC: G04CA52.

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

Concentración/es: 0.40 mg DE TAMSULOSINA CLORHIDRATO, 0.50 mg DE

17  
John



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

DUTASTERIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TAMBUSOSINA CLORHIDRATO 0.40 mg, DUTASTERIDE 0.50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.60 mg, POVIDONA 0.076 mg, TALCO 0.763 mg, PROPILENGLICOL 0.198 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.382 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0.382 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.191 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 243.25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 0.3 mg, EUDRAGIT L-100 1.55 mg, POLOXAMER 188 3.75 mg, METHOCEL K - 100 M 16.50 mg, CELLACTOSE 80 36.71 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 30 0.009 mg, TRIETILCITRATO 0.16 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 30, 40 Y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 30, 40 Y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **5 6 2 8**

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



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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

5628

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

Proyecto de Rótulo

DT 11.07.19

DUTASTERIDE 0,5 mg

TAMSULOSINA 0,4 mg

Cápsulas de liberación controlada

Expendio bajo receta



Industria Argentina

Contenido: 10 cápsulas de liberación controlada

**FÓRMULA**

Cada cápsula de liberación controlada de DT 11.07.19 contiene:

Dutasteride	0,50 mg
Tamsulosina CIH	0,40 mg
Excipientes:	
Cellactose 80	36,71 mg
(Lactosa monohidrato – Celulosa microcristalina; 75:25)	
Dióxido de silicio coloidal	0,30 mg
Methocel K 100 M	16,50 mg
Estearato de magnesio	3,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,382 mg
Talco	0,763 mg
Dióxido de titanio	0,382 mg
Polietilenglicol 6000	0,191 mg
Propilenglicol	0,198 mg
Povidona	0,076 mg
Óxido férrico rojo 30	0,009 mg
Eudragit L100	1,55 mg
Trietilcitrate	0,16 mg
Lactosa monohidrato	243,25 mg
Poloxamer 188	3,75 mg

**POSOLOGÍA:**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**Conservación:* Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida Nro.

Vencimiento

  
Dra. Estela Arroya  
Aparada

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.X. 14.478

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para los envases con 15, 20, 30, 40, y 60 cápsulas de liberación controlada.*



Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada

DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 54.478



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto  
 DT 11.07.19  
**DUTASTERIDE 0,5 mg**  
**TAMSULOSINA 0,4 mg**  
 Cápsulas de liberación controlada



Expendio bajo receta

Industria Argentina

**FORMULA:**

Cada cápsula de liberación controlada de DT 11.07.19 contiene:

Dutasteride	0,50 mg
Tamsulosina CIH	0,40 mg
Excipientes:	
Cellactose 80	36,71 mg
(Lactosa monohidrato – Celulosa microcristalina; 75:25)	
Dióxido de silicio coloidal	0,30 mg
Methocel K 100 M	16,50 mg
Estearato de magnesio	3,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,382 mg
Talco	0,763 mg
Dióxido de titanio	0,382 mg
Polietilenglicol 6000	0,191 mg
Propilenglicol	0,198 mg
Povidona	0,076 mg
Óxido férrico rojo 30	0,009 mg
Eudragit L100	1,55 mg
Trietilcitrate	0,16 mg
Lactosa monohidrato	243,25 mg
Poloxamer 188	3,75 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**Dutasteride: Inhibidor de la testosterona 5- $\alpha$ -reductasa.

Tamsulosina: Antagonista de los alfa-adrenoreceptores.

**INDICACIONES**

- Tratamiento de los síntomas moderados a severos de la hiperplasia prostática benigna (HPB).
- Reducción del riesgo de retención urinaria aguda y de la necesidad de cirugía prostática en pacientes con síntomas moderados a severos de HPB.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

  
 Dra. Estela Perreyra  
 Apoderada

  
 DANIEL VILLALBA  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. 14.478

**ACCION FARMACOLÓGICA**

**- Dutasteride:**

Dutasteride inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT).

La DHT es el andrógeno principalmente responsable del desarrollo inicial y posterior agrandamiento de la glándula prostática.

La testosterona es convertida en DHT por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa, que existe como dos isoformas, tipo 1 y tipo 2. La isoenzima de tipo 2 es principalmente activa en los tejidos reproductivos, mientras que la isoenzima tipo 1 es también responsable de la conversión de testosterona en hígado y piel.

Dutasteride es un inhibidor competitivo y específico de las isoenzimas tipo 1 y tipo 2 de la 5 $\alpha$ -reductasa, con las que forma un complejo enzimático estable. No tiene afinidad por el receptor de andrógenos.

**-Tamsulosina:**

La tamsulosina es un agente bloqueante adrenorreceptor alfa<sub>1</sub>, que exhibe selectividad por los receptores alfa<sub>1</sub> de la próstata humana, particularmente por los subtipos alfa<sub>1A</sub>, alfa<sub>1B</sub> y alfa<sub>1D</sub>, cada uno de ellos con una distribución particular en el organismo. Aproximadamente el 70% de los receptores alfa<sub>1</sub> de la próstata humana son del subtipo alfa<sub>1A</sub>. No se utiliza como antihipertensivo.

La tamsulosina incrementa el flujo urinario máximo a través de la relajación del músculo liso de la próstata y de la uretra, aliviando así la obstrucción.

Mejora asimismo el complejo de síntomas irritativos y obstructivos, en el que la inestabilidad de la vejiga y la tensión del músculo liso del tracto urinario inferior desempeñan un rol importante.

En un estudio clínico de 4 años de duración, multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado sobre 1610 pacientes con síntomas moderados a severos de HPB (con tamaños de próstata  $\geq$  30 ml y valor de PSA 1,5 – 10 ng/ml), se evaluó la eficacia de la combinación de dutasteride 0,5 mg con tamsulosina 0,4 mg versus la monoterapia con dutasteride o tamsulosina. Los criterios de valoración de eficacia durante los primeros 2 años de tratamiento fueron los cambios en la Escala Internacional de Síntomas Prostáticos – IPSS-, la tasa máxima de flujo urinario (Q<sub>máx</sub>) y el volumen de la próstata. Los resultados mostraron que la combinación de dutasteride con tamsulosina proporciona una mejoría superior en los síntomas, que cada componente por separado.

**FARMACOCINÉTICA:**

La farmacocinética de dutasteride y tamsulosina a partir de la combinación a dosis fija es comparable a la de los fármacos administrados separadamente.

**Absorción:**

**Dutasteride + Tamsulosina:**

Los valores promedio de los parámetros farmacocinéticas en dosis única de los activos a partir de de la asociación a dosis fija fueron:

Componente	ABC (0-t)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (hs)
------------	-----------	--------------------------	-----------------------

  
 Dra. Estela Ferreyra  
 Apoderada

  
 DANIEL VIZLALBA  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. 14.478



Dutasteride	39,6	2,14	3,40
Tamsulosina	187,2	11,3	6,00



En un estudio en el cual se evaluó la bioequivalencia, tanto en ayunas como en el estado postprandial, entre dutasteride-tamsulosina dosis fija y el tratamiento combinado con cápsulas separadas de dutasteride y tamsulosina, se observó en el estado postprandial una reducción del 30% en la  $C_{max}$  de tamsulosina componente de la asociación a dosis fija, mientras que los alimentos no tuvieron ningún efecto sobre el ABC de la misma.

-*Dutasteride*: luego de la administración de una dosis oral única de 0,5 mg de dutasteride, la  $C_{max}$  se alcanza luego de 1 a 3 horas de la toma. La biodisponibilidad absoluta es del 60 % aproximadamente. La biodisponibilidad de dutasteride no se ve afectada significativamente por los alimentos.

-*Tamsulosina*: luego de la administración oral de 0,4 mg de tamsulosina clorhidrato, la absorción de la droga es prácticamente completa (> 90 %) en condiciones de ayuno. La tamsulosina HCL exhibe una cinética de primer orden, alcanzando la concentración del estado estacionario al quinto día de una dosificación múltiple con 0,4 mg de tamsulosina una vez al día.

- Efecto de la ingesta con alimentos: el tiempo al pico de concentración plasmática ( $T_{max}$ ) se alcanza dentro de las cuatro a seis horas en condiciones de ayuno y dentro de las seis a siete horas cuando se administra con las comidas. La administración de tamsulosina en ayunas muestra un incremento en la biodisponibilidad (AUC) del 30% y en la concentración máxima ( $C_{max}$ ) del 40-70% en comparación con los datos obtenidos luego de una comida reciente.

#### *Distribución:*

-*Dutasteride*: se distribuye extensamente en el organismo. El volumen de distribución es de 300-500 l. La unión a proteínas plasmáticas es de 99%.

La concentración plasmática en el estado estacionario es de 40 ng/ml y se alcanza luego de los 6 meses de tratamiento con 0,5 mg una vez al día.

-*Tamsulosina*: El volumen de distribución medio aparente en el estado estacionario de la tamsulosina HCL luego de la administración intravenosa en 10 hombres adultos sanos fue de 16 l, lo cual sugiere la distribución de la droga en los tejidos extracelulares del cuerpo.

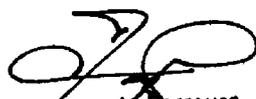
Se liga en alta proporción (aproximadamente 94 % a 99 %) a proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína ácida  $\alpha_1$ .

#### *Metabolismo y eliminación:*

-*Dutasteride*: es extensamente metabolizado en humanos. In vitro, es metabolizado por el CYP 3A5 a 3 metabolitos monohidroxilados y por el CYP3A4 a 1 metabolito dihidroxilado.

Dutasteride y sus metabolitos se excretan mayoritariamente por heces. El 5 % de la dosis administrada se excreta como dutasteride inalterada y un 40 % en forma metabolizada, solo trazas se eliminan por orina.

La vida media de eliminación terminal de dutasteride es de aproximadamente 5 semanas en el estado estacionario.

  
Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.478



Debido a su prolongada vida media, las concentraciones séricas permanecen detectables hasta 4-6 meses después de discontinuado el tratamiento.

**-Tamsulosina:** es extensamente metabolizada por el sistema citocromo P 450 en el hígado. Menos del 10 % de la dosis se elimina sin cambios por la orina. Sin embargo, el perfil farmacocinético de los metabolitos no ha sido establecido en humanos.

Luego de la administración de una dosis de tamsulosina radiomarcada en cuatro voluntarios sanos, el 97% de la radioactividad administrada fue recuperada, siendo la ruta primaria de excreción, la vía urinaria (76%).

El clearance sistémico medio de la tamsulosina es bajo: aproximadamente 2,88 l/h.

A partir de formulaciones de liberación prolongada, la vida media de eliminación aparente de tamsulosina oscila entre 14 y 15 horas.

**Farmacocinética en poblaciones especiales:**

**Pacientes pediátricos:** la farmacocinética de dutasteride y tamsulosina no ha sido investigada en pacientes menores de 18 años.

**Pacientes ancianos:**

**-Dutasteride:** En un estudio realizado con voluntarios sanos de sexo masculino, en los cuales se evaluó la farmacocinética de dutasteride luego de la administración de una única toma de 5 mg en pacientes de entre 24 y 87 años, no se observaron cambios farmacocinéticos clínicamente significativos con la edad que requieran un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

**-Tamsulosina:** La vida media de eliminación en pacientes ancianos es levemente superior a la obtenida en adultos jóvenes sanos. El clearance intrínscico de tamsulosina es independiente de la unión a proteínas pero disminuye con la edad, resultando en un incremento del 40 % del AUC en individuos de 55 a 75 años comparado con adultos de 20 a 32 años.

**Disfunción renal:**

**-Dutasteride:** el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasteride no ha sido estudiado. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg de dutasteride se recupera en la orina, por lo tanto no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**-Tamsulosina:** no se observaron cambios de relevancia clínica en los parámetros farmacocinéticos de tamsulosina en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se ha estudiado suficientemente en pacientes con disfunción renal severa ( $Cl_{Cr} < 10 \text{ ml / minuto / } 1.73 \text{ m}^2$ ).

**Disfunción hepática:**

**-Dutasteride:** el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasteride no ha sido estudiado. Dado que dutasteride es extensamente metabolizado en el hígado, en pacientes con deterioro hepático los niveles plasmáticos de dutasteride pueden ser muy elevados y la vida media muy prolongada. (Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS).

  
Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.478

-*Tamsulosina*: se han observado cambios no significativos en la concentración activa de tamsulosina en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y modestas variaciones en el clearance intrínseco de tamsulosina.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis recomendada es una cápsula (0,5 mg de dutasteride / 0,4 mg de tamsulosina) una vez al día, aproximadamente media hora después de la misma comida todos los días.

Si la combinación es clínicamente apropiada, DT 11.07.19 puede utilizarse para sustituir la administración concomitante de dutasteride y tamsulosina; así mismo puede considerarse el cambio directo de la monoterapia con dutasteride o tamsulosina a DT 11.07.19.

Las cápsulas deben ingerirse enteras sin masticar, partir o triturar (a fin de prevenir una irritación de la mucosa orofaríngea).

#### *Situaciones clínicas particulares:*

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y en pacientes ancianos.

*Pacientes con insuficiencia hepática*: Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia severa el uso de dutasteride está contraindicado.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al dutasteride, a otros inhibidores de la 5-alfa-reductasa, a la tamsulosina y a cualquier componente del producto. Mujeres. Menores de 18 años. Insuficiencia hepática severa. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia renal severa.

#### **ADVERTENCIAS**

*Exposición en la mujer – riesgo en los fetos de sexo masculino*: dutasteride se absorbe por piel, por lo tanto debe evitarse el contacto del producto en mujeres embarazadas o que sospechen estarlo, dado que la exposición al mismo puede provocar resultados no deseados en el feto. Ante la eventualidad de una exposición, lavar bien inmediatamente la zona de contacto con agua y jabón.

*Efectos sobre el Antígeno Prostático Específico (PSA) y el uso del mismo en la detección de cáncer de próstata*: El tratamiento combinado con dutasteride y tamsulosina produce una reducción de los niveles de PSA semejante al que produce la monoterapia con dutasteride.

La concentración sérica total del PSA se reduce un 50% entre los 3 y 6 meses de tratamiento. Por lo tanto para la interpretación de un valor de PSA aislado en un hombre tratado durante 6 meses o más con dutasteride dicho valor debe ser duplicado para su comparación con los valores de referencia normales. La relación PSA libre/PSA total se mantiene constante al mes 12 de tratamiento, por lo que no será necesario un ajuste en su valor.

*Hipotensión Ortostática*: Al igual que con otros alfa bloqueantes, en casos particulares, puede producirse una disminución de la presión arterial durante el tratamiento con tamsulosina, lo que, excepcionalmente,



Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada



DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
R.N. 14.478



5628

podría conducir a un síncope. Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareos, vértigo, sensación de debilidad) el paciente deberá sentarse o recostarse hasta la desaparición de los mismos.

#### PRECAUCIONES

*Evaluación de otras enfermedades urológicas:* Síntomas de HPB en el tracto urinario inferior pueden ser indicadores de otras afecciones urológicas, incluyendo cáncer prostático. Para descartar un posible cáncer de próstata o cualquier otra enfermedad urológica, los pacientes deben ser evaluados antes de comenzar el tratamiento con dutasteride y posteriormente, de forma periódica.

*Donación de sangre:* Aquellos pacientes que recibieron tratamiento con dutasteride, no pueden donar sangre hasta por lo menos 6 meses después de discontinuado el fármaco, de manera de evitar la administración de dutasteride a una mujer embarazada que recibiera la transfusión.

*Efectos sobre las características del semen:* los efectos de la administración de 0,5 mg/día de dutasteride sobre las características del semen, fueron evaluadas en voluntarios sanos de entre 18 y 52 años, durante 52 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento post-tratamiento. A las 52 semanas, el porcentaje medio de reducción sobre el recuento total de espermatozoides, el volumen de semen y la movilidad de espermatozoides fue de 23%, 26% y 18%, respectivamente en el grupo tratado con dutasteride. La concentración espermática y morfológica de los espermatozoides no se vio afectada. A las 24 semanas de seguimiento, el cambio porcentual medio en el recuento total de espermatozoides en el grupo tratado con dutasteride se mantuvo 23% por debajo del basal. Mientras que los valores medios de todos los parámetros del semen durante todo el tratamiento se mantuvieron en los rangos normales, solo 2 voluntarios del grupo tratado con dutasteride tuvieron disminuciones en la cantidad de espermatozoides de más del 90% a las 52 semanas, con recuperación parcial en las 24 semanas de seguimiento.

La importancia clínica del efecto de dutasteride sobre las características del semen para la fertilidad de los pacientes no fue estudiada.

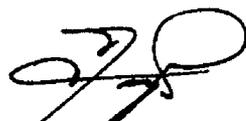
*Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, Intraoperative Floppy Iris Syndrome):* ha sido observado durante cirugías de cataratas en pacientes tratados con antagonistas alfa<sub>1</sub>, debido a esto, el oftalmólogo debe estar preparado para modificar la técnica quirúrgica. No se han establecido los beneficios de suspender el tratamiento con alfa<sub>1</sub> bloqueantes previamente a la cirugía de cataratas.

*Alergia a las sulfa:* en pacientes con alergia a las sulfa, en raras ocasiones se han reportado reacciones alérgicas a la tamsulosina. Se recomienda administrar con precaución en estos pacientes.

*Insuficiencia renal:* el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 10 ml / min) debe realizarse con precaución, dado que este grupo de pacientes no ha sido estudiado.

*Empleo geriátrico:* los estudios de experimentación clínica no han revelado diferencias en cuanto a seguridad y eficacia entre pacientes mayores de 65 años de edad e individuos jóvenes; pero una mayor sensibilidad de algunos individuos no puede ser descartada.

*Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:* si bien no se dispone de datos indicativos de que la combinación dutasteride-tamsulosina afecte desfavorablemente la capacidad de conducir automóviles

  
Dra. Estela Ferreyra

  
DANIEL VILLALBA  
COORDINADOR TÉCNICO  
C.M. 44.478



u operar maquinaria, deberá advertirse a los pacientes sobre la posible aparición de síntomas relacionados con la hipotensión ortostática, como ser la aparición de mareos.

**Interacciones medicamentosas:**

**- Inhibidores del CYP3A:**

Dutasteride es extensamente metabolizado por las enzimas CYP3A4 y CYP3A5. Dado que (ej: ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol) pueden aumentar las concentraciones séricas de dutasteride, la administración concomitante prolongada de ambas drogas debe realizarse con precaución.

Tamsulosina es extensamente metabolizada por las enzimas CYP3A4 y CYP2D6. El tratamiento concomitante con ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) o con paroxetina (inhibidor potente de CYP2D6) produce un incremento de la C<sub>máx</sub> y del ABC de tamsulosina.

- *Cimetidina:* la administración conjunta puede ocasionar un incremento de los niveles plasmáticos de tamsulosina como consecuencia de una disminución del clearance renal, por lo tanto se recomienda administrar con precaución.

**- Warfarina:**

Dutasteride: la administración concomitante de 0,5 mg/día durante 3 semanas de dutasteride no altera la farmacocinética en el estado estacionario de los isómeros S- o R- de warfarina ni el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina.

Tamsulosina: La administración de warfarina debe realizarse con precaución en pacientes tratados con tamsulosina ya que aún no se dispone de estudios concluyentes sobre esta interacción.

- *Atenolol, enalapril o nifedipina:* No se requiere un ajuste de la dosis durante la administración concomitante de estas drogas con tamsulosina.

**- Digoxina / Teofilina:**

Dutasteride: No se ve alterada la farmacocinética en el estado estacionario de digoxina, cuando se las administra concomitantemente con dosis de dutasteride de 0,5 mg/día, durante 3 semanas.

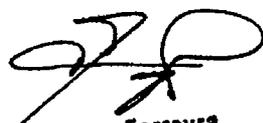
Tamsulosina: No se requiere un ajuste de la dosis durante la administración concomitante de estas drogas con tamsulosina.

- *Furosemida:* la administración concomitante con furosemida da lugar al descenso de los niveles plasmáticos de tamsulosina, pero dado que estas variaciones carecen de significado clínico, no es preciso modificar la posología.

- *Antagonistas de los canales de calcio:* La coadministración de dutasteride y verapamilo o diltiazem disminuye el clearance de dutasteride, produciendo un leve aumento en la concentración sérica de dutasteride. No se requiere un ajuste de la dosis.

- *Colestiramina:* No se observaron cambios en la biodisponibilidad de dutasteride, luego de la administración de una dosis única de 5 mg de dutasteride, 1 hora después de una dosis de 12 g de colestiramina.

**REACCIONES ADVERSAS:**

  
Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
N.º 34.478



5 6 2 8

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en estudios clínicos, en pacientes con HPB que recibieron una terapia combinada de dutasteride y tamsulosina durante el primer año de tratamiento con una frecuencia  $\geq 1\%$ , fueron: desórdenes eyaculatorios (7,8%), impotencia (5,4%), disminución de la libido (4,5%), trastornos mamarios (incluyendo agrandamiento mamario y/o sensibilidad mamaria) (1,1%) y mareos (1,1%). Luego de 2 años de tratamiento, los desórdenes eyaculatorios fueron la reacción adversa más frecuente relacionada con la droga en los pacientes que recibieron la terapia combinada (11%) con respecto a los que recibieron dutasteride (2%) o tamsulosina (4%) como monoterapia.

*Reportes post-comercialización:* Debido a que estas reacciones adversas son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga:

- Dutasteride:

*Desórdenes del sistema inmune:* reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, prurito, urticaria, edema localizado, reacciones cutáneas serias y angioedema.

*Trastornos neoplásicos:* cáncer de mama masculino.

- Tamsulosina:

*Desórdenes del sistema inmune:* reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria, prurito, angioedema y problemas respiratorios.

*Desórdenes cardíacos:* palpitaciones, disnea, fibrilación auricular, arritmias, taquicardia.

*Desórdenes en la piel:* descamación de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

*Desórdenes gastrointestinales:* constipación, vómitos.

*Desórdenes en el sistema reproductor:* priapismo.

*Desórdenes vasculares:* hipotensión.

*Desórdenes oftalmológicos:* Iris Flácido Intraoperatorio (Véase PRECAUCIONES).

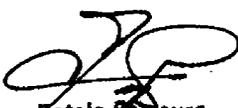
#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

- Dutasteride: No se vio afectada la tolerabilidad de dutasteride, cuando se realizaron estudios en voluntarios que recibían dosis únicas de hasta 40 mg/día durante 7 días (80 veces la dosis terapéutica). En un estudio clínico realizado en 60 sujetos a los cuales se les administró dosis de 5 mg/día de dutasteride durante 6 meses (10 veces la dosis terapéutica), no se reportó ningún efecto adverso adicional a lo observado con dosis terapéuticas de 0,5 mg/día.

No existe un antídoto específico del dutasteride. Sin embargo, en casos de sobredosificación, y considerando la extensa vida media de dutasteride, el tratamiento es sintomático y de soporte.

- Tamsulosina: No se han descrito casos de sobredosificación aguda. No obstante, podría producirse hipotensión aguda que requiera soporte cardiovascular.

*Tratamiento:* la presión arterial y la frecuencia cardíaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición de decúbito. Si con esta medida no se consigue el efecto deseado, puede recurrirse a la

  
Dra. Estela Petreya  
Apoderada

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.478



5628

BALIARDA S.A.

administración de expansores del volumen y, en caso necesario a agentes vasopresores. Es poco probable que la diálisis sea de utilidad, ya que la tamsulosina presenta un alto grado de unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

**PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40 y 60 cápsulas de liberación controlada.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

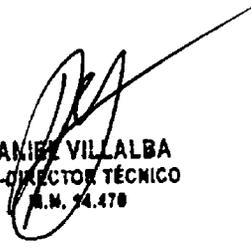
Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

*Ultima revisión: ... / .../...*



  
Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.M. 14.478



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-015060-11-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5628, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por BALIARDA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DT 11.07.19

Nombre/s genérico/s: DUTASTERIDE + TAMSULOSINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SAAVEDRA Nº 1260/62, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS LIBERACION CONTROLADA.

Nombre Comercial: DT 11.07.19.

Clasificación ATC: G04CA52.



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.T.*

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

Concentración/es: 0.40 mg DE TAMSULOSINA CLORHIDRATO, 0.50 mg DE DUTASTERIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0.40 mg, DUTASTERIDE 0.50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.60 mg, POVIDONA 0.076 mg, TALCO 0.763 mg, PROPILENGLICOL 0.198 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.382 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0.382 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.191 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 243.25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 0.3 mg, EUDRAGIT L-100 1.55 mg, POLOXAMER 188 3.75 mg, METHOCEL K - 100 M 16.50 mg, CELLACTOSE 80 36.71 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 30 0.009 mg, TRIETILCITRATO 0.16 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 30, 40 Y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 30, 40 Y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.



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

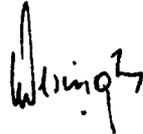
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a BALIARDA S.A. el Certificado N° **56863**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 25 SEP 2012 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

M  
DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5628**

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