Industria Argentina

TANSILOPROST DUO
DUTASTERIDA 0,5 mg
TAMSULOSINA clorhidrato 0,4 mg

Cápsulas duras de liberación controlada - Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada cápsula de gelatina rígida de liberación controlada contiene:
Dutasterida 0,5 mg
Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg.
Excipientes: esferas de sacarosa, lactosa monohidrato, copolímero de ácido metacrílico, croscarmelosa sódica, etilcelulosa, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, polietilenglicol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos, código ATC: G04CA52.

INDICACIONES

Tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP).
Reducción del riesgo de retención aguda de orina (RAO) y de cirugía en pacientes con síntomas de HBP de moderados a graves.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas
Dutasterida-tamsulosina es una combinación de dos medicamentos: dutasterida, un inhibidor dual de la 5-alfa reductasa (5 ARI) y tamsulosina clorhidrato, un antagonista de los receptores α_{1a} y α_{1b}. Estos medicamentos tienen mecanismos de acción complementarios que mejoran rápidamente los síntomas, el flujo urinario y reducen el riesgo de retención aguda de orina (RAO) y la necesidad de cirugía relacionada con la HBP.
Dutasterida inhibe tanto las isoenzimas 5-alfa reductasas de tipo 1 como las de tipo 2, responsables de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT). DHT es el principal andrógeno responsable del crecimiento y desarrollo de la HBP. La tamsulosina inhibe los receptores adrenérgicos alfa-1a y alfa-1b en el músculo liso del estroma prostático y el cuello de la vejiga. Aproximadamente el 75% de los receptores α1 en la próstata son del subtipo α_{1a}.
Coadministración de dutasterida con tamsulosina
A continuación se presenta la información disponible sobre la terapia combinada de administración de dutasterida y tamsulosina.
En un estudio publicado dutasterida 0,5 mg/día (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/día (n=1.611) o la coadministración de dutasterida 0,5 mg más tamsulosina 0,4 mg (n=1.610) en sujetos varones con sintomatología moderada a grave de HBP, con próstatas ≥30 ml y valores de PSA entre 1,5-10 ng/ml en un ensayo clínico de 4 años de duración, multicéntrico, multinacional, aleatorizado doble ciego y de grupos paralelos. Aproximadamente el 53% de los sujetos habían sido tratados previamente con un inhibidor de la 5 alfa-reductasa o un antagonista de receptores alfa$_1$. La variable principal de eficacia durante los primeros 2 años de tratamiento, fue el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS), un cuestionario de 8 preguntas basado en el Índice de Síntomas de la Asociación Urológica Americana (AUA-SI) más una pregunta adicional sobre calidad de vida. Las variables secundarias de eficacia a los 2 años incluían el flujo máximo urinario (Q_{max}) y el volumen prostático. La combinación alcanzó significación en el IPSS desde el mes 3 en comparación con dutasterida, y desde el mes 9 en comparación con tamsulosina. En cuanto al Q_{max} la combinación alcanzó significación desde el mes 6 en comparación tanto con dutasterida como con tamsulosina.
La combinación de dutasterida y tamsulosina proporciona una mejoría superior en los síntomas que cada componente por separado. Tras 2 años de tratamiento, la terapia con la coadministración mostró una mejora estadísticamente significativa en la media ajustada en los síntomas desde los valores basales de -6,2 unidades.
La mejora en la media ajustada de la tasa de flujo desde el estado basal fue 2,4 ml/s para la terapia con la coadministración, 1,9 ml/s para la terapia con dutasterida y 0,9 ml/s para la terapia con tamsulosina. La mejora en la media ajustada desde el estado basal en el Índice de Impacto de la HBP (IIIH) fue de -2,1 unidades para la terapia con la coadministración, -1,7 para la terapia con dutasterida y -1,5 para la terapia con tamsulosina.
Estas mejoras en la tasa de flujo y IIIH fueron estadísticamente significativas para la terapia con la coadministración en comparación con las dos 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 con la coadministración en comparación con la tamsulosina en monoterapia.
La variable principal de eficacia a los 4 años de tratamiento fue el tiempo hasta el primer episodio de RAO o cirugía relacionada con la HBP. Después de 4 años de tratamiento, la terapia de combinación redujo de manera estadísticamente significativa el riesgo de RAO o cirugía relacionada con la HBP (65,8% de reducción en el riesgo p <0,001 [IC 95%: 54,7% a 74,1%]) en comparación con la monoterapia con tamsulosina. La incidencia de RAO o cirugía relacionada con la HBP en el cuarto año fue del 4,2% para la terapia de combinación y del 11,9% para tamsulosina (p <0,001). En comparación con dutasterida en monoterapia, la terapia de combinación redujo el riesgo de RAO o cirugía relacionada con la HBP en un 19,6% (p = 0,18 [IC 95%: -10,9% a 41,7%]). La incidencia de RAO o cirugía relacionada con la HBP en el cuarto año fue de 5,2% para dutasterida.
Las variables secundarias de eficacia después de 4 años de tratamiento fueron el tiempo hasta la progresión clínica (definida como una combinación de: el deterioro del IPSS por ≥4 puntos, los eventos de RAO asociados a HBP, incontinencia, infección del tracto urinario (ITU), e insuficiencia renal) el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS), la tasa máxima del flujo urinario (Q_{max}) y el volumen prostático.

Farmacocinética
Se ha demostrado que existe bioequivalencia entre dutasterida-tamsulosina y la administración concomitante de dutasterida y por separado.
El estudio de bioequivalencia a dosis única se realizó tanto en estados de ayuno como tras la ingesta de alimentos. Se observó una reducción de un 30% en la C_{max} del componente tamsulosina de dutasterida-tamsulosina tras la ingesta de alimento en comparación con el estado de ayuno. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el AUC de la tamsulosina.
Absorción
Dutasterida: tras la administración oral de una dosis única de dutasterida 0,5 mg, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas de dutasterida es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60%. La biodisponibilidad de dutasterida no está afectada por los alimentos.
Tamsulosina: tamsulosina se absorbe en el intestino y su biodisponibilidad es casi completa. Tanto la velocidad como el grado de absorción de la tamsulosina se reducen cuando se toma dentro de los 30 minutos siguientes a la comida. La uniformidad de la absorción puede ser promovida por el paciente tomando dutasterida-tamsulosina siempre después de la misma comida. Tamsulosina muestra una exposición de plasma proporcional a la dosis.
Los niveles en plasma de tamsulosina alcanzan su máximo unas 6 horas después de una dosis única de tamsulosina en estado posprandial. El estado de equilibrio estacionario se alcanza cinco días después de recibir dosis múltiples, la C_{max} en pacientes es de alrededor de 2/3 partes superior a la que se obtiene después de una dosis única. Si bien esta observación se realizó en pacientes de edad avanzada, el mismo hallazgo cabría esperar también entre personas jóvenes.

Distribución
Dutasterida: dutasterida tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 l) y se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas (>99,5%). Tras dosificación diaria, las concentraciones séricas de dutasterida alcanzan el 65% de la concentración en el estado de equilibrio después de 1 mes y aproximadamente el 90% después de 3 meses.
Se alcanzan concentraciones séricas en el estado de equilibrio (Css) de aproximadamente 40 ng/ml después de 6 meses de dosificación de 0,5 mg una vez al día. El promedio del coeficiente de partición de dutasterida del suero en semen fue del 11,5%.
Tamsulosina: en hombres, la tamsulosina se une aproximadamente en un 99% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es pequeño (aprox. 0,2 l/kg).
Biotransformación
Dutasterida: dutasterida es ampliamente metabolizado *in vivo*. *In vitro*, dutasterida es metabolizada por el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado.
Tras dosificación oral de dutasterida 0,5 mg/día hasta alcanzar el estado de equilibrio, del 1,0% al 15,4% (media de 5,4%) de la dosis administrada se excretan como dutasterida sin modificar en heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden el 39%, 21%, 7% y 7% cada uno del material relacionado con el fármaco y 6 metabolitos secundarios (menos del 5% cada uno). Sólo se detectan trazas de dutasterida sin modificar (menos del 0,1% de la dosis) en orina humana.
Tamsulosina: no hay bioconversión enantiomérica de tamsulosina clorhidrato [isómero R (-)] al isómero S (+) en humanos. La tamsulosina clorhidrato se metaboliza ampliamente por las enzimas del citocromo P450 en el hígado y menos del 10% de la dosis se excreta inalterado en la orina. Sin embargo, el perfil farmacocinético de los metabolitos en humanos no ha sido establecido. Los resultados *in vitro* indican que CYP3A4 y CYP2D6 están implicados en el metabolismo de la tamsulosina, al igual que otras isoenzimas CYP que participan de forma minoritaria.
La inhibición de enzimas del metabolismo hepático de drogas puede conducir a una mayor exposición a tamsulosina (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los metabolitos de tamsulosina clorhidrato sufren conjugación extensa con glucurónido o sulfato antes de la excreción renal.
Eliminación
Dutasterida: la eliminación de dutasterida es dosis dependiente y el proceso parece realizarse por dos vías de eliminación paralelas, una que es saturable en las concentraciones clínicamente relevantes y una que no es saturable. A concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/ml), dutasterida es aclarado rápidamente tanto por la vía de eliminación dependiente de la concentración como por la vía de eliminación independiente de la concentración. Dosis únicas de 5 mg o menos evidencian un aclaramiento rápido y una vida media corta de 3 a 9 días. A concentraciones terapéuticas, tras dosificación repetida de 0,5 mg/día, la vía de eliminación más lenta y lineal es la dominante y la vida media es de aproximadamente 3-5 semanas.
Tamsulosina: tamsulosina y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina, apareciendo alrededor de un 9% de la dosis de forma inalterada.
Tras la administración intravenosa u oral de una formulación de liberación inmediata, la vida media de eliminación de la tamsulosina en el plasma se encuentra entre las 5 y 7 horas. Debido a la farmacocinética de la velocidad controlada de absorción con tamsulosina en cápsulas de liberación controlada, la vida media de eliminación aparente de la tamsulosina en el estado de saciedad es de aproximadamente 10 horas y en el estado estacionario es de aproximadamente 13 horas.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
Dutasterida
Se evaluó la farmacocinética de dutasterida en 36 pacientes varones sanos de edades entre 24 y 87 años tras la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida. No se observó ninguna influencia significativa de la edad sobre la exposición de dutasterida pero la vida media era 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 comparativo cruzado de la exposición global (AUC) y la vida media de tamsulosina clorhidrato indica que la disposición farmacocinética de tamsulosina clorhidrato puede ser algo más prolongada en los hombres de edad avanzada en comparación con voluntarios varones, jóvenes y sanos. El aclaramiento intrínseco es independiente de que tamsulosina clorhidrato se una a la glicoproteína ácida A1 (GAA), pero disminuye con la edad, dando como resultado una exposición global (AUC) un 40% más elevada en sujetos de edades comprendidas entre los 55 y 75 años en comparación con sujetos de edades entre los 20 y 32 años.

Insuficiencia renal
Dutasterida: no se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasterida. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg en el estado de equilibrio de dutasterida se recupera en orina humana, así que no se anticipa ningún aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasterida para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección Posología y modo de administración).
Tamsulosina: se ha comparado la farmacocinética de tamsulosina clorhidrato en 6 sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (30 ≤CLcr <70 ml/min/1,73m^2) o moderada-grave (10 ≤CLcr <30 ml/min/1,73m^2), y 6 sujetos normales (CLcr >90 ml/min/1,73m^2). Si bien como resultado de una alteración en la unión a la GAA se observó un cambio en la concentración plasmática total de tamsulosina clorhidrato, la concentración libre (activa) de tamsulosina clorhidrato, así como el aclaramiento intrínseco, permanecieron relativamente constantes. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal no requieren un ajuste en la dosis de tamsulosina clorhidrato. Sin embargo, los pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <10 ml/min/1,73m^2) no han sido estudiados.

Insuficiencia hepática
Dutasterida: no se ha estudiado el efecto en la farmacocinética de dutasterida en la insuficiencia hepática (ver sección Contraindicaciones). Como dutasterida se elimina principalmente a través del metabolismo se espera que las concentraciones plasmáticas de dutasterida sean elevadas en estos pacientes y la vida media de dutasterida se prolongue (ver sección Posología y modo de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Tamsulosina: la farmacocinética de tamsulosina clorhidrato ha sido comparada en 8 pacientes con disfunción hepática moderada (clasificación de Child-Pugh: Grados A y B) y 8 sujetos normales. Si bien como resultado de una alteración en la unión a la GGA se observó un cambio en la concentración plasmática total de tamsulosina clorhidrato, la concentración libre (activa) de tamsulosina clorhidrato no cambia significativamente, presentando un cambio modesto (32%) en el aclaramiento intrínseco de tamsulosina clorhidrato libre. Por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática moderada, no requieren un ajuste de la dosis de tamsulosina clorhidrato. Tamsulosina clorhidrato no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

Datos preclínicos sobre seguridad
No se han realizado estudios preclínicos con dutasterida-tamsulosina. Tanto dutasterida como tamsulosina clorhidrato han sido ampliamente evaluados en ensayos de toxicidad animal y los resultados obtenidos fueron consistentes con las acciones farmacológicas conocidas de los inhibidores de la 5 alfa-reductasa y los antagonistas de receptores alfa$_1$.
A continuación se presenta la información disponible sobre los componentes por separado.
Dutasterida: los estudios actuales de toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad no mostraron ningún riesgo particular para los humanos.
Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratas macho han mostrado 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 (provocadas por el efecto farmacológico de dutasterida). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.
Como con otros inhibidores de la 5 alfa-reductasa, se ha observado feminización de los fetos macho en ratas y conejos cuando se administró dutasterida durante la gestación. Se ha encontrado dutasterida en sangre de ratas hembra después de la cópula con machos tratados con dutasterida. Cuando se administró dutasterida a primates durante la gestación, no se observó feminización de los fetos macho durante exposiciones a niveles en sangre suficientemente superiores a los niveles esperados en semen humano. Es improbable que los fetos macho se vean negativamente afectados por una transferencia seminal de dutasterida.
Tamsulosina: los estudios de toxicidad general y genotoxicidad no mostraron ningún riesgo particular para los seres humanos diferente a los relacionados con las propiedades farmacológicas de tamsulosina.
En estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones, la tamsolusina clorhidrato causó una mayor incidencia de cambios proliferativos de las glándulas mamarias en hembras. Estos resultados, probablemente causados por la hiperprolactinemia, y que solo se produjeron a dosis altas, se consideran clínicamente no relevantes.
Dosis altas de tamsulosina clorhidrato provocaron una reducción reversible de la fertilidad en ratas macho considerada posiblemente debido a los cambios en el contenido del semen o insuficiencia en la eyaculación. Los efectos de la tamsulosina en el recuento y la función espermática no han sido evaluados.
La administración de tamsulosina clorhidrato a ratas y conejos hembras preñadas a dosis superiores a la terapéutica no mostró evidencia de daño fetal.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)
La dosis recomendada de TANSILOPROST DUO es una cápsula (0,5 mg/0,4 mg) una vez al día. Cuando se considere apropiado, TANSILOPROST DUO se puede utilizar como sustituto de la terapia concomitante de dutasterida más tamsulosina clorhidrato para simplificar el tratamiento.
Cuando sea apropiado clínicamente, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia con dutasterida o tamsulosina clorhidrato por TANSILOPROST DUO.

Insuficiencia renal
No se ha estudiado el efecto que puede ejercer la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasterida-tamsulosina. No se prevé que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado el efecto que puede ejercer la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida-tamsulosina. Por lo que se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). El uso de dutasterida-tamsulosina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Contraindicaciones).

Población pediátrica
TANSILOPROST DUO está contraindicado en niños menores de 18 años de edad (ver Contraindicaciones).

Modo de administración
Para uso oral.
Debe indicarse a los pacientes que ingieran las cápsulas enteras, aproximadamente 30 minutos después de la misma comida cada día. Las cápsulas no se deben masticar o abrir. El contacto con el contenido de la cápsula de dutasterida contenida dentro de la cápsula dura puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea.

CONTRAINDICACIONES

TANSILOPROST DUO está contraindicado en:
- mujeres, niños y adolescentes (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia);
- pacientes con hipersensibilidad a dutasterida, a otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, a tamsulosina (incluyendo angioedema producido por tamsulosina), o a alguno de los excipientes.
- pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática;
- pacientes con insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

El tratamiento de combinación se debe prescribir tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo debido a un posible incremento del riesgo de reacciones adversas (incluyendo insuficiencia cardíaca) y tras haber tenido en cuenta otras opciones de tratamiento alternativas, incluidas las monoterapias.
Cáncer de próstata y tumores de alto grado
El estudio REDUCE, un estudio publicado de 4 años de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, investigó el efecto de 0,5 mg de dutasterida diarios en pacientes con riesgo elevado de padecer cáncer de próstata (incluyendo hombres de 50 a 75 años de edad con niveles de PSA de entre 2,5 a 10 ng/ml y con biopsia prostática negativa 6 meses antes de la inclusión en el estudio) en comparación con placebo. Los resultados de este estudio revelaron una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 en el grupo de hombres tratados con dutasterida (n=29, 0,9%) en comparación al grupo tratado con placebo (n=19, 0,6%). La relación entre dutasterida y los cánceres de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 no está clara. Por ello, se debe examinar con regularidad a los pacientes en tratamiento con dutasterida-tamsulosina para identificar cáncer de próstata (ver sección Propiedades farmacodinámicas).
Antígeno prostático específico (PSA)
La concentración de antígeno prostático específico en suero (PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. Dutasterida-tamsulosina provoca una disminución en la media de los niveles de PSA en suero de aproximadamente un 50% después de 6 meses de tratamiento.
Se debe establecer un nuevo PSA basal después de 6 meses de tratamiento en aquellos pacientes en tratamiento con dutasterida-tamsulosina. Posteriormente, y de forma regular, se recomienda monitorizar los valores de PSA. Cualquier aumento confirmado del nivel más bajo de PSA durante el tratamiento con dutasterida-tamsulosina podría indicar la presencia de cáncer de próstata o la posibilidad de un incumplimiento del tratamiento con dutasterida-tamsulosina y se debe evaluar cuidadosamente, incluso si los valores se encuentran dentro del rango de la normalidad para hombres que no se encuentren en tratamiento con inhibidores de la 5-alfa reductasa (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Para la interpretación del valor del PSA en pacientes en tratamiento con dutasterida, se deben interpretar conseguir valores de PSA anteriores para poder compararlos.
El tratamiento con dutasterida-tamsulosina no interfiere con el uso del PSA como herramienta de apoyo en el diagnóstico del cáncer de próstata tras haber establecido un nuevo nivel basal.
Los niveles totales de PSA en suero vuelven al estado basal al cabo de 6 meses desde la interrupción del tratamiento. El cociente entre el PSA libre y el total permanece constante incluso bajo la influencia de dutasterida-tamsulosina. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en hombres en tratamiento con dutasterida-tamsulosina, no parece necesario realizar ningún ajuste en su valor.
Antes de iniciar el tratamiento con dutasterida-tamsulosina, y posteriormente de forma periódica, se debe realizar un tacto rectal, así como otros métodos de evaluación de cáncer de próstata u otras enfermedades que puedan causar los mismos síntomas que la HBP.
Reacciones adversas cardiovasculares
En dos estudios clínicos publicados de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardíaca (término compuesto de acontecimientos notificados principalmente como insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) fue ligeramente mayor entre los sujetos que tomaban la combinación de dutasterida y un antagonista de receptores alfa$_1$, principalmente tamsulosina, que entre los sujetos que no tomaban la combinación. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue baja en todos los grupos tratados activamente en comparación con el grupo placebo y otros datos disponibles para dutasterida o antagonistas de receptores alfa, no respaldan la conclusión de un aumento de riesgos cardiovasculares (ver sección Propiedades farmacodinámicas).
Cáncer de mama
En raras ocasiones se han notificado casos de cáncer de mama en hombres que tomaban dutasterida en los ensayos clínicos y durante el período poscomercialización. Sin embargo, estudios epidemiológicos no mostraron un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Los médicos deben instruir a sus pacientes para que ante cualquier cambio en el tejido mamario, como bultos o secreción del pezón, se lo comuniquen de inmediato.
Insuficiencia renal
El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min) debe realizarse con precaución, ya que no se han realizado estudios en esta población de pacientes.
Hipotensión ortostática
Al igual que con otros antagonistas de receptores alfa$_1$, durante el tratamiento con tamsulosina se puede producir una disminución en la presión arterial, a consecuencia de lo cual, raramente, puede producirse un síncope. Se debe advertir a los pacientes que comienzan el tratamiento con dutasterida-tamsulosina que, ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) deben sentarse o tumbarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.
Con el fin de minimizar la posibilidad de desarrollar hipotensión postural, el paciente en tratamiento con antagonistas de receptores alfa, debe estar hemodinámicamente estable antes de comenzar a utilizar inhibidores del enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).
Sintomática: se recomienda tener precaución cuando se administren agentes alfa-bloqueantes adrenérgicos, como la tamsulosina, en combinación con inhibidores de PDE5 (por ejemplo; sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo). Tanto los antagonistas de receptores alfa, como los inhibidores de PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. Es posible que el uso concomitante de estos dos tipos de medicamentos pueda causar hipotensión sintomática (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio
En algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con tamsulosina, se ha observado durante la cirugía de cataratas, el Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña). El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación. No se recomienda el inicio del tratamiento con dutasterida-tamsulosina en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas.
Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos y equipos de oftalmólogos, deben considerar si los pacientes programados para someterse a cirugía de cataratas, están siendo o han sido tratados con dutasterida-tamsulosina, con el fin de asegurar que se tomarán las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía.
La interrupción del tratamiento con tamsulosina 1-2 semanas previas a una cirugía de cataratas se considera de ayuda de manera anecdótica, pero el beneficio y la duración de la interrupción del tratamiento previo a una cirugía de cataratas todavía no se ha establecido.
Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6
La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol) o, en menor medida, con inhibidores potentes de CYP2D6 (por ejemplo paroxetina) puede aumentar la exposición a tamsulosina (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Por lo tanto, no se recomienda el uso de tamsulosina clorhidrato en pacientes en tratamiento con

3061815-0

inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe utilizar con precaución en pacientes en tratamiento con inhibidores moderados de CYP3A4, inhibidores potentes o moderados de CYP2D6, una combinación de ambos inhibidores CYP3A4 y CYP2D6 o en pacientes que se conozca que sean metabolizadores lentos de CYP2D6.

Insuficiencia hepática

Dutasterida-tamsulosina no se ha estudiado en pacientes con alteraciones hepáticas. Se debe tener cuidado en la administración de dutasterida-tamsulosina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección Posología y modo de administración, Contraindicaciones, y Propiedades farmacocinéticas).

Cápsulas rotas

Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con cápsulas rotas (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). Si se produce el contacto con cápsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene aproximadamente 0,2 mg de sodio por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con dutasterida-tamsulosina. La siguiente información recoge los datos disponibles para cada componente por separado.

Dutasterida

Para obtener información sobre el descenso de los niveles de PSA sérico durante el tratamiento con dutasterida y directrices relativas a la detección del cáncer de próstata, ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de dutasterida

Dutasterida se elimina fundamentalmente en forma de metabolitos. Los estudios *in vitro* indican que su metabolismo está catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se ha realizado ningún estudio formal sobre la interacción con inhibidores potentes del CYP3A4. Sin embargo, en un estudio farmacocinético poblacional, las concentraciones de dutasterida en suero fueron una media de 1,6 a 1,8 veces superior, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados del CYP3A4 e inhibidores de la glucoproteína P) frente a otros pacientes.

La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (ejemplo, ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones de dutasterida en suero. No es probable que se produzca una inhibición adicional de la 5-alfa reductasa durante exposiciones crecientes de dutasterida. Sin embargo, se puede considerar la posibilidad de reducir la frecuencia de dosificación de dutasterida si se observan efectos adversos. Debe tenerse en cuenta que en el caso de inhibición enzimática, la larga vida media puede prolongarse todavía más y puede llevar más de 6 meses de tratamiento concomitante alcanzar un nuevo estado de equilibrio.

La administración de 12 g de colestiramina una hora después de una dosis única de 5 mg de dutasterida no afectó a la farmacocinética de dutasterida.

Efectos de dutasterida en la farmacocinética de otros fármacos

En un estudio reducido publicado (n=24) de dos semanas de duración en hombres sanos, dutasterida (0,5mg administrada diariamente) no afectó a la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Además, en este estudio no se observó evidencia de interacción farmacodinámica alguna.

Dutasterida no tiene ningún efecto en la farmacocinética de warfarina o de digoxina. Esto indica que dutasterida no induce/inhibe al CYP2C9 o al transportador de glicoproteína P. Los estudios de interacción *in vitro* indican que dutasterida no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

Tamsulosina

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato con medicamentos que pueden producir una disminución de la presión arterial, incluyendo anestésicos, inhibidores de la enzima PDE5 y otros antagonistas de receptores $alfa_1$, podría causar un aumento de los efectos hipotensores. Dutasterida-tamsulosina no debe utilizarse en combinación con otros antagonistas de receptores $alfa_1$.

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato y ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la C_{max} y el AUC (área bajo la curva) de tamsulosina clorhidrato por un factor de 2,2 y 2,8 respectivamente. La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato y paroxetina (un inhibidor potente de CYP2D6) produjo un aumento de la C_{max} y el AUC de tamsulosina clorhidrato por un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente.

Cuando tamsulosina clorhidrato se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4, es de esperar un incremento similar en la exposición a tamsulosina clorhidrato en metabolizadores lentos del CYP2D6 en comparación con metabolizadores extensivos de CYP2D6. Los efectos de la coadministración de inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6 con tamsulosina clorhidrato no se han evaluado clínicamente, sin embargo existe la posibilidad de un aumento significativo en la exposición a tamsulosina (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La administración concomitante de tamsulosina clorhidrato (0,4 mg) y cimetidina (400 mg cada seis horas durante seis días) produjo un descenso en el aclaramiento (26%) y un aumento en el AUC (área bajo la curva) (44%) de tamsulosina clorhidrato. Se debe tener especial precaución cuando se administre dutasterida-tamsulosina en combinación con cimetidina.

No se ha realizado un estudio de interacción definitivo entre tamsulosina clorhidrato y warfarina. Los resultados de estudios limitados *in vitro* e *in vivo* no son concluyentes. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina pueden aumentar la velocidad de eliminación de tamsulosina. La administración concomitante de warfarina y tamsulosina clorhidrato debe realizarse con precaución.

No se han descripto interacciones en la administración simultánea de tamsulosina clorhidrato con atenolol, enalapril, nifedipino o teofilina. El uso concomitante con furosemida causa una caída en los niveles de tamsulosina en plasma, pero como los niveles permanecen en los rangos normales, la posología no necesita ser ajustada.

In vitro, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano, no se ve modificada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida y simvastatina. Tampoco la tamsulosina modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona.

Fertilidad, embarazo y lactancia

La utilización de TANSILOPROST DUO está contraindicada en mujeres y con más razón no usar el producto en embarazo y lactancia.

No se han realizado estudios para investigar los efectos de dutasterida-tamsulosina durante el embarazo, lactancia y fertilidad. La siguiente información refleja los datos obtenidos de los estudios publicados, realizados a los componentes por separado (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Embarazo

Al igual que el resto de los inhibidores de la 5-alfa reductasa, dutasterida inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y puede, si se administra a una mujer que gesta un feto masculino, inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos del feto (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasterida en el semen de sujetos que recibían dutasterida. Se desconoce si un feto masculino se puede ver afectado negativamente, si su madre se ve expuesta al semen de un paciente tratado con dutasterida (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo). Como ocurre con todos los inhibidores de la 5-alfa reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo cuando su compañera esté o pueda estar embarazada.

La administración de tamsulosina clorhidrato en ratas y conejos hembras no evidenció daño fetal. Para más información sobre datos preclínicos, ver sección Datos preclínicos sobre seguridad.

Lactancia

Se desconoce si dutasterida o tamsulosina se excretan por leche materna.

Fertilidad

Se ha notificado que dutasterida afecta a las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de espermatozoide) de hombres sanos (ver sección Propiedades farmacodinámicas). No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

No se han evaluado los efectos de tamsulosina clorhidrato en el recuento de espermatozoides o en la función del esperma.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos que dutasterida-tamsulosina puede ocasionar en la capacidad para conducir o para utilizar maquinaria. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que estén tomando dutasterida-tamsulosina de la posible presentación de síntomas asociados a la hipotensión ortostática, tal como mareo.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos que se presentan a continuación hacen referencia a la coadministración de dutasterida y tamsulosina a través del análisis realizado durante 4 años del estudio publicado CombAT (Combinación dutasterida y tamsulosina), una comparación de dutasterida 0,5 mg y tamsulosina 0,4 mg, administrados una vez al día durante cuatro años como coadministración o como monoterapia. Se ha demostrado que existe bioequivalencia entre la combinación de dutasterida-tamsulosina con la combinación de dutasterida y tamsulosina de referencia (ver sección Propiedades farmacocinéticas). La información sobre los perfiles de eventos adversos de los componentes por separado (dutasterida y tamsulosina) se muestran a continuación. Se debe tener en cuenta que no todos los eventos adversos notificados de los componentes por separado, han sido notificados con dutasterida-tamsulosina. Aún así, estos eventos adversos han sido incluidos para proporcionar información al médico.

Los resultados a 4 años del estudio CombAT publicado han mostrado que la incidencia de cualquier reacción adversa, juzgada como tal por el investigador durante el primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento, fue respectivamente de un 22%, 6%, 4% y 2% para la terapia de combinación dutasterida+tamsulosina, 15%, 6%, 3% y 2% para la monoterapia con dutasterida y un 13%, 5%, 2% y 2% para la monoterapia con tamsulosina. La mayor incidencia de reacciones adversas en el grupo en terapia con la combinación en el primer año de tratamiento fue debida a una incidencia mayor en este grupo de los trastornos del aparato reproductor, especificamente los trastornos en la eyaculación.

En la tabla que figura a continuación, se muestran los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco, comunicados con una incidencia superior o igual al 1% durante el primer año de tratamiento en el estudio CombAT, estudios clínicos de las monoterapias en HBP y el estudio REDUCE publicado.

Adicionalmente, a continuación se incluyen los efectos adversos de tamsulosina en base a la información disponible y de dominio público. La frecuencia de los efectos adversos puede aumentar cuando se administra la terapia de combinación.

Las frecuencias de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos son: frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000). Dentro de cada agrupación de Clasificación de Órganos del Sistema, los eventos adversos se presentan en orden decreciente según la gravedad.

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas	Dutasterida + Tamsulosina[a]	Dutasterida[b]	Tamsulosina[c]
Trastornos del sistema nervioso	Sincope			Raro
	Mareo	Frecuente		Frecuente
	Dolor de cabeza			Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca (Término compuesto[1])	Poco frecuente	Poco frecuente[2]	
	Palpitaciones			Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis			Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento			Poco frecuente
	Diarrea			Poco frecuente
	Náuseas			Poco frecuente
	Vómitos			Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema			Raro
	Síndrome de Stevens-Johnson			Muy raro
	Urticaria			Poco frecuente
	Erupción			Poco frecuente
	Prurito			Poco frecuente
	Priapismo			Muy raro
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia[3]	Frecuente	Frecuente[5]	
	Libido alterada (disminución)[3]	Frecuente	Frecuente[5]	
	Trastornos en la eyaculación[3^]	Frecuente	Frecuente[5]	Frecuente
	Alteraciones de la mama[4]	Frecuente	Frecuente[5]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia			Poco frecuente

[a] Dutasterida + tamsulosina: información procedente del estudio CombAT, las frecuencias de estos eventos adversos disminuyen durante el periodo de tratamiento, desde el primer hasta el cuarto año.

[b] Dutasterida: información procedente de los estudios clínicos en HBP con monoterapias.

[c] Tamsulosina: información procedente del Core Safety Profile Europeo de tamsulosina.

[d] Estudio publicado REDUCE (ver Propiedades farmacodinámicas).

[1] El término compuesto insuficiencia cardiaca comprende: insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca aguda, shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia ventricular, insuficiencia cardiopulmonar, cardiomiopatía congestiva.

[2] Incluye dolor mamario a la palpación y aumento del tamaño de la mama.

[3] Estos acontecimientos adversos sexuales, están asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo monoterapia y combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir tras la suspensión del tratamiento. No se conoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.

[3^] Incluye disminución de volumen del semen.

Otros datos

El estudio REDUCE reveló una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 en el grupo tratado con dutasterida frente al grupo tratado con placebo (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas). No se ha establecido si el efecto de la dutasterida en la reducción del volumen prostático u otros factores relacionados con el estudio ha podido tener impacto en los resultados del mismo.

Durante los ensayos clínicos y el uso postcomercialización se ha notificado: cáncer de mama en hombres (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Datos poscomercialización

Los eventos adversos a nivel mundial recogidos tras la comercialización del producto se identificaron a partir de informes espontáneos; por lo tanto, la incidencia real no se conoce.

Dutasterida

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas, incluyendo erupciones, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: depresión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: alopecia (principalmente pérdida de pelo corporal), hipertricosis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: dolor e hinchazón testicular.

Tamsulosina

Durante la vigilancia poscomercialización, se ha asociado la terapia con antagonistas de receptores $alfa_1$, incluyendo la tamsulosina, a la aparición del Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, durante la cirugía de cataratas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Adicionalmente se han notificado fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, disnea, epistaxis, visión borrosa, deterioro visual, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, problemas de eyaculación, eyaculación retrógrada, incapacidad para eyacular y boca seca asociadas al uso de tamsulosina. La frecuencia de los eventos y el papel que juega la tamsulosina en su causalidad no puede ser determinado de forma fiable.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I.** al teléfono **(011) 4981-5444 / 4981-5544** o en la página **www.finadiet.com.ar**, y/o a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, en la página de ANMAT:

https://primaryreporting.who-umc.org/AR
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de información sobre los efectos que dutasterida-tamsulosina pueda provocar en caso de sobredosificación. En las siguientes declaraciones, se refleja la información disponible para los componentes por separado.

Dutasterida: en estudios de dutasterida realizados en voluntarios, se han administrado dosis únicas diarias de dutasterida de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días sin problemas significativos de seguridad. En los estudios clínicos, se han administrado dosis diarias de 5 mg a los pacientes durante 6 meses sin efectos adversos adicionales a los observados a la dosis terapéutica de 0,5 mg. No hay antídoto específico para dutasterida, por lo tanto, ante una sospecha de sobredosis debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo.

Tamsulosina: se ha comunicado un caso de sobredosis aguda con 5 mg de tamsulosina clorhidrato. Se observó hipotensión aguda (presión sanguínea sistólica de 70 mmHg), vómitos y diarrea, que se trataron con reposición de líquidos pudiendo dar de alta al paciente ese mismo día. En caso de que se produzca hipotensión aguda después de una sobredosis, debe proporcionarse soporte cardiovascular. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición en decúbito. En caso de que con esta medida no se consiga el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores del plasma y vasopresores cuando sea necesario. Debe monitorizarse la función renal y aplicar medidas de soporte general. No es probable que la diálisis sea de alguna ayuda, ya que la tamsulosina presenta un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas.

Pueden tomarse medidas, tales como emesis, para impedir la absorción. Cuando se trate de cantidades importantes, puede procederse a lavado gástrico y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, tal como sulfato sódico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas, tel. (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), tel. (011) 4300-2115.
Hospital de Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, tel. (0221) 451-5555.

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases con 30 o 60 cápsulas de liberación controlada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C; preservar de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.939
Dirección Técnica: Diego Saubermann. Farmacéutico.

Fecha de última revisión: v02/Jun22 autorizado por Disposición ANMAT
DI-2023-6793-APN-ANMAT#MS (22ago23).

3061815-0

FINADIET S.A.C.I.F.I.
Hipólito Yrigoyen 3.769/71 (C1208ABE)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Tel. (54-11) 4981-5444/5544/5644
www.finadiet.com.ar

FINADIET®