

**Antihiperplásico prostático - Antiinflamatorio  
Descongestivo prostático.**

# Dutamsina® Plus

Dutasteride 0,5 mg + Tamsulosina 0,4 mg  
Cápsulas de liberación controlada  
Via Oral

#### FORMULA:

Cada cápsula de liberación controlada contiene:

Dutasteride.....0,50 mg.  
Clorhidrato de tamsulosina (equivalente a 0,367 mg de tamsulosina).....0,40 mg.  
Excipientes..... C.s.

#### MECANISMO DE ACCIÓN:

**Dutamsina Plus** es una combinación de dos medicamentos: dutasteride, un inhibidor dual de la 5  $\alpha$ -reductasa (5ARI) y clorhidrato de tamsulosina, un antagonista de los adrenoreceptores  $\alpha$ 1a y  $\alpha$ 1d. 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.

**Dutasteride:** Inhibe tanto las isoenzimas 5  $\alpha$ -reductasas de tipo 1 como las de tipo 2, responsables de la conversión de testosterona a 5  $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT). DHT es el principal andrógeno responsable del crecimiento y desarrollo de la HBP. La tamsulosina inhibe los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 1a y  $\alpha$ 1d en el músculo liso del estroma prostático y el cuello de la vejiga. Aproximadamente el 75% de los receptores  $\alpha$ 1 en la próstata son del subtipo  $\alpha$ 1a.

**Tamsulosina:** Aumenta el flujo urinario máximo. Alivia la obstrucción mediante la relajación del músculo liso de próstata y uretra, mejorando así los síntomas de vaciado. Mejora asimismo los síntomas de llenado en los que la inestabilidad de la vejiga juega un importante papel. Estos efectos sobre los síntomas de llenado y vaciado se mantienen durante el tratamiento a largo plazo. La necesidad de tratamiento quirúrgico o cateterización se retrasa significativamente. Los antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 1 pueden reducir la presión arterial por disminución de la resistencia periférica. Durante los estudios realizados con tamsulosina no se observó una reducción de la presión arterial clínicamente significativa.

#### FARMACOCINÉTICA:

Se ha demostrado que existe bioequivalencia entre dutasteride-tamsulosina y la administración concomitante de dutasteride y tamsulosina 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 Cmax del componente de tamsulosina de dutasteride-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: Dutasteride:** Tras la administración oral de una dosis única de dutasteride 0.5 mg, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas de dutasteride es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60%. La biodisponibilidad de dutasteride no está afectada por alimentos. **Tamsulosina:** se absorbe en el intestino y su biodisponibilidad es casi completa. Tanto la velocidad como el grado de absorción 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 **Dutamsina Plus** siempre después de la comida (desayuno, almuerzo, merienda o cena). 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 en estado posprandial. El estado de equilibrio estacionario se alcanza cinco días después de recibir dosis múltiples y la Cmax 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: Dutasteride:** 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 dutasteride alcanzan 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 dutasteride 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).

**Metabolismo: Dutasteride:** es ampliamente metabolizado in vivo. In vitro, dutasteride es metabolizado por el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado. Tras dosificación oral de dutasteride 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 dutasteride sin modificar en heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden el 30%, 21%, 7% y 7% cada uno del material relacionado con el fármaco y 6 metabolitos secundarios (menos del 5% cada uno). Solo se detectan trazas de dutasteride sin modificar (menos del 0.1% de la dosis) en orina humana. **Tamsulosina:** No hay bioconversión enantiomérica de clorhidrato de tamsulosina [isómero R (-)] al isómero S (+) en humanos. El clorhidrato de tamsulosina 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 implicadas en el metabolismo de la tamsulosina, al igual que otras isoenzimas CYP que participan de forma minoritaria.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Trastornos De La Fertilidad:** No se han realizado estudios no-clínicos con **Dutamsina Plus**. Tanto dutasteride como clorhidrato de tamsulosina 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  $\alpha$ -reductasa y bloqueantes alfa-adrenérgicos.

A continuación se presenta la información disponible sobre los componentes por separado.

**Dutasteride:** Los estudios 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 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 dutasteride). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Como con otros inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa, se ha observado feminización de los fetos macho en ratas y conejos cuando se administró dutasteride durante la gestación. Se ha encontrado dutasteride en sangre de ratas hembra después de la copula con machos tratados con dutasteride. Cuando se administró dutasteride 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 dutasteride.

**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, el clorhidrato de tamsulosina causó una mayor incidencia de cambios proliferativos de las glándulas mamarias en hembras. Estos resultados, probablemente causados por la hiperproliferación, y que solo se produjeron a dosis altas, se consideran clínicamente no relevantes. Dosis altas de clorhidrato de tamsulosina provocaron una reducción reversible de la fertilidad en ratas macho 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 evaluación del clorhidrato de tamsulosina a ratas y conejos hembras preñadas a dosis superiores a la terapéutica no mostró evidencia de daño fetal.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:** No se dispone de estudios sobre los efectos y la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que estén tomando **Dutamsina Plus** de la posible presentación de síntomas asociados a la hipotensión ortostática, tal como mareo.

#### INTERACCIONES:

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con **Dutamsina Plus**. La siguiente información recoge los datos disponibles para los componentes por separado.

#### Dutasteride

#### Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de dutasteride:

**-Uso concomitante con inhibidores de CYP3A4 y/o inhibidores de la glucoproteína P:**

Dutasteride se elimina fundamentalmente en forma de metabolitos. Los estudios in vitro indican que su metabolismo esta 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 dutasteride en suero fueron una medida de 1.6 a 1.8 veces superior, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con verapamilo o diltiazem frente a otros pacientes. La combinación a largo plazo de dutasteride con fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 (ej., ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones de dutasteride en suero. No es probable que se produzca una inhibición adicional de la 5  $\alpha$ -reductasa durante exposiciones crecientes de dutasteride. Sin embargo, se puede considerar la posibilidad de reducir la frecuencia de dosificación de dutasteride si se observan efectos adversos. Debe tenerse en cuenta que en el caso de inhibición enzimática, la larga vida media puede prolongarse 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 antes de una dosis única de 5 mg de dutasteride no afectó la farmacocinética de dutasteride.

**Efectos de Dutasteride en la farmacocinética de otros fármacos:** En un pequeño estudio (N=24) de dos semanas de duración en hombres sanos, dutasteride (0.5 mg administrada diariamente) no afectó a la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Además, en este estudio no se observó evidencia de interacción farmacodinámica alguna. Dutasteride no tiene ningún efecto en la farmacocinética de warfarina o de digoxina. Esto indica que dutasteride no induce/inhibe al CYP2C9 o al transportador de glucoproteína P. Los estudios de interacción in vitro indican que dutasteride no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

**Tamsulosina:** La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con medicamentos que pueden producir una disminución de la presión arterial, incluyendo anestésicos u otros bloqueantes alfa-1 adrenérgicos podría causar un aumento de los efectos hipotensores. Dutasteride – Tamsulosina no deberían utilizarse en combinación con otros bloqueantes alfa-1 adrenérgicos. La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina (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 clorhidrato de tamsulosina. Se debe tener especial precaución cuando se administre dutasteride-tamsulosina en combinación con cimetidina. No se ha realizado un estudio de interacción definitivo entre clorhidrato de tamsulosina y warfarina. Los resultados de estudios limitados in vitro e in vivo no son concluyentes. La administración concomitante de warfarina y clorhidrato de tamsulosina debe realizarse con precaución. No se han descrito interacciones en la administración simultánea de clorhidrato de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipina o teofilina. El uso concomitante con furosemida causa una caída en los niveles plasmáticos de tamsulosina, 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, tricloremetazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclámid y simvastatina. Tampoco la tamsulosina modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, tricloremetazida ni clormadinona.

No se han descrito interacciones a nivel del metabolismo hepático durante los estudios in vitro con fracciones microsomas de hígado (representativas del sistema enzimático que metaboliza el fármaco vinculado a citocromo P450) que afectan a la amitriptilina, salbutamol y glibenclámid. Sin embargo, el diclofenac puede aumentar la velocidad de eliminación de la tamsulosina.

#### SOBREDOSIS:

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

**Dutasteride:** En estudios de dutasteride realizados en voluntarios, se han administrado dosis únicas diarias de dutasteride de hasta 40 mg/día 890 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 dutasteride, 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 clorhidrato de tamsulosina. 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 decubito. En caso de que con esta medida no se consiga el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores de 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 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 el Centro Nacional de Toxicología en el Centro de Emergencias Medicas – General Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel. (021) 204 – 800.

#### PRESENTACIÓN:

Caja conteniendo 30 cápsulas de liberación controlada.

#### CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C). Mantener fuera del alcance de los niños.

Venta Bajo Receta  
Industria Paraguaya



Elaborado por

**Vicente Scavone y Cia. S.A.E. - Laboratorios Lasca**

Ruta Mcal. Estigarribia Km 9.5 - San Lorenzo

Para **Promepar S.A.**

Gral. Wenceslao López Nº 999. Tel.: 573-112. San Lorenzo - Paraguay

D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes.

Reg. Prof. N° 2.837

Venta autorizada por la DINAVIS.

313841PRO-001

La inhibición de enzimas del metabolismo hepático de drogas puede conducir a una mayor exposición a tamsulosina. Los metabolitos de clorhidrato de tamsulosina sufren conjugación extensa con glucurónido o sulfato antes de la excreción renal.

**Eliminación:** *Dutasteride*: La eliminación de dutasteride 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 ng/mL), dutasteride 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. *Tamsulosina*: sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, un 9 % de la dosis aproximadamente, en forma de fármaco inalterado. 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 capsulas de liberación modificada, 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.

**Ancianos:** *Dutasteride*: Se evaluó la farmacocinética de dutasteride en 36 pacientes varones sanos de edades entre 24 y 87 años tras la administración de una dosis única de 5 mg de dutasteride. No se observó ninguna influencia significativa de la edad sobre la exposición de dutasteride pero la vida media 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 clorhidrato de tamsulosina 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 el clorhidrato de tamsulosina se una a la glicoproteína acidica 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:** *Dutasteride*: No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasteride. Sin embargo, menos del 0.1% de una dosis de 0.5 mg en el estado de equilibrio de dutasteride se recupera en orina humana, así que no se anticipa ningún aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasteride para los pacientes con insuficiencia renal. *Tamsulosina*: Se ha comparado la farmacocinética de clorhidrato de tamsulosina en 6 sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada ( $90 \leq \text{ClCr} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) o moderada-grave ( $10 \leq \text{ClCr} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) y 6 sujetos normales ( $\text{ClCr} > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ). Si bien como resultado de una alteración en la unión a la GAA se observó un cambio en la concentración plasmática total de clorhidrato de tamsulosina, así como el aclaramiento intrínseco, permanecieron relativamente constantes. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal no requieren un ajuste en la dosis de clorhidrato de tamsulosina. Sin embargo, los pacientes con enfermedad renal terminal ( $\text{ClCr} < 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) no han sido estudiados.

**Insuficiencia hepática:** *Dutasteride*: No se ha estudiado el efecto en la farmacocinética de dutasteride en la insuficiencia hepática. Cuando dutasteride se elimina principalmente a través del metabolismo se espera que las concentraciones plasmáticas de dutasteride sean elevadas en estos pacientes y la vida media de dutasteride se prolongue. *Tamsulosina*: La farmacocinética del clorhidrato de tamsulosina ha sido comparada en 8 pacientes con disfunción hepática moderada (clasificación de Chil-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 clorhidrato de tamsulosina, la concentración libre (activa) no cambia significativamente, presentando un cambio modesto (32%) en el aclaramiento intrínseco de clorhidrato de tamsulosina libre. Por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática moderada, no requieren un ajuste de la dosis. Clorhidrato de tamsulosina no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

#### INDICACIONES:

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

#### POSOLOGIA:

**Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada):** La dosis recomendada de **Dutamsina Plus** es una capsula (0.5 mg/0.4 mg) administrada por vía oral aproximadamente 30 minutos después de la misma comida cada día (desayuno, almuerzo, merienda o cena). Las capsulas deben tragarse enteras y no masticarse o abrirse. El contacto con el contenido incluido dentro de la capsula puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea. Cuando se considere apropiado, **Dutamsina Plus** puede ser administrado para sustituir la terapia concomitante de dutasteride y clorhidrato de tamsulosina para simplificar el tratamiento. Cuando sea apropiado clínicamente, puede considerarse el cambio directo de dutasteride o clorhidrato de tamsulosina como monoterapia por **Dutamsina Plus**.

**Insuficiencia renal:** No se ha estudiado el efecto que puede ejercer la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasteride-tamsulosina. No se prevé que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:** No se ha estudiado el efecto que pueda ejercer la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasteride-tamsulosina por lo que se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La utilización de **Dutamsina Plus** está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### CONTRAINDICACIONES:

**Dutamsina Plus** está contraindicado en: Mujeres, niños y adolescentes. Pacientes con hipersensibilidad a dutasteride, a otros inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa, a tamsulosina (incluyendo angioedema producido por

tamsulosina), o alguno de los excipientes. Pacientes con historial médico de hipotensión ortostática. Pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### REACCIONES ADVERSAS:

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con **Dutamsina Plus**; sin embargo, se ha demostrado la bioequivalencia de **Dutamsina Plus** con la co-administración de dutasteride-tamsulosina. Los datos que se presentan a continuación, hacen referencia a la co-administración de dutasteride y tamsulosina a través del análisis realizado durante 2 años del estudio CombAT (combinación Avidart y Tamsulosina), una comparación de dutasteride 0.5 mg y tamsulosina 0.4 mg administrados una vez al día durante 4 años como co-administración o monoterapia. La información sobre los perfiles de eventos adversos de los componentes por separado (dutasteride y tamsulosina) se muestran a continuación.

#### Co-administración de Dutasteride Y Tamsulosina

**Datos de ensayos clínicos:** Los resultados de 2 años del estudio han mostrado que la incidencia de cualquier reacción adversa juzgada como tal por el investigador durante el primer y segundo año de tratamiento fue respectivamente un 22% y 5% para la terapia de combinación dutasteride/tamsulosina, 14% y 5% para la monoterapia con dutasteride y un 13% y 4% 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, específicamente los trastornos en la eyaculación.

#### Dutasteride en Monoterapia

**Datos de ensayos clínicos:** En los estudios de fase III controlados con placebo en los que se comparaba el tratamiento con dutasteride (n=2167) y placebo (n=2158), el investigador juzgo que los eventos adversos relacionados con el medicamento tras uno y dos años de terapia fueron similares en tipo y frecuencia a los que se observaron con dutasteride en monoterapia en el estudios CombAT. No hubo un cambio aparente en el perfil de acontecimientos adversos durante un periodo adicional de 2 años determinado en estudios abiertos de continuación.

**Datos post comercialización:** En estudios post comercialización se ha reportado un aumento de la incidencia de cáncer de próstata de alto grado en hombres tratados con inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa.

**Alteraciones del sistema inmune:** Reacciones alérgicas, incluyendo erupciones, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

#### Tamsulosina en Monoterapia

**Datos de ensayos clínicos y datos post comercialización:** Las reacciones adversas y las categorías de frecuencias que aparecen en la tabla más abajo se basan en la información disponible de dominio público. Las reacciones frecuentes y poco frecuentes son consistentes con aquellas identificadas en los ensayos clínicos y la frecuencia de las categorías, generalmente refleja la incidencia sobre el placebo. Las reacciones adversas raras y muy raras son consistentes con aquellas identificadas en los informes post comercialización y las frecuencias de las categorías reflejan los porcentajes comunicados.

Sistema y clasificación de órganos	Frecuencia			
	Frecuentes (>1/100<1/10)	Poco Frecuentes (>1/1000<1/100)	Raros (>1/10000<1/1000)	Muy Raros (<1/10000)
Trastornos cardiacos		Palpitaciones		
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Cefalea	Síncope	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Alteraciones de la eyaculación		Priapismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupciones, prurito, urticaria	Angioedema	
Trastornos vasculares		Hipotensión postural		

Durante la vigilancia post comercialización, se ha asociado la terapia con alfa-1 bloqueantes, incluyendo la tamsulosina, a la aparición del síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS), una situación del síndrome de pupila pequeña, durante la cirugía de cataratas.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

**Dutamsina Plus** debe prescribirse tras una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio y tras haber tenido en cuenta otras opciones de tratamiento, incluidas las monoterapias. En un estudio clínico de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (termino compuesto de acontecimientos comunicados principalmente como insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mayor entre los sujetos que tomaban la combinación de dutasteride y el alfa bloqueante tamsulosina, que entre los sujetos que no tomaban la combinación. No se ha establecido una relación causal entre dutasteride (sola o en combinación con un alfa-bloqueante) y la insuficiencia cardiaca. En los pacientes con HBP debe realizarse 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 antes de iniciar tratamiento con **Dutamsina Plus** y posteriormente de forma periódica. La concentración de antígeno prostático específico en suero (PSA) es un componente importante de la detección del cáncer de próstata. Generalmente, una concentración total de PSA en suero mayor de 4 ng/mL (Hybritech) requiere evaluación adicional y considerar la posibilidad de realizar una biopsia de próstata. Los médicos deben conocer que un valor basal de PSA menor de 4 ng/mL en pacientes tratados con **Dutamsina Plus** no excluye un diagnóstico de cáncer de próstata. **Dutamsina Plus** provoca una disminución de los niveles de PSA en suero de aproximadamente un 50%, después de 6 meses, en pacientes con HBP incluso en presencia de cáncer de próstata. Aunque puede haber variaciones individuales, la reducción de aproximadamente un 50% de los niveles de PSA es previsible tal y como se ha observado durante todo el intervalo de valores basales de PSA de 1.5 a 10 ng/mL. Por lo tanto, para interpretar un valor aislado de PSA en un hombre tratado con **Dutamsina Plus** durante seis meses o más, se deben doblar los valores de PSA para poder compararlos con los valores normales en hombres no tratados. Este ajuste no afecta a la sensibilidad y especificidad del análisis de PSA y mantiene su capacidad para detectar el cáncer de próstata. Cualquier aumento sostenido en los niveles de PSA durante el tratamiento con **Dutamsina Plus** se debe evaluar cuidadosamente, incluyendo la posibilidad de un incumplimiento del tratamiento con **Dutamsina Plus**. Los niveles totales de PSA en suero vuelven al estado basal en el plazo de 6 meses desde la suspensión del tratamiento. La razón entre el PSA libre y el total permanece constante incluso bajo influencia de **Dutamsina Plus**. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en hombres en tratamiento con **Dutamsina Plus**, no parece necesario realizar ningún ajuste en su valor. Los inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa pueden aumentar el desarrollo de cáncer de próstata de alto grado. En hombres de 50 a 75 años con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA entre 2,5 ng/mL y ng/mL y que están medicados con dutasteride en el 4º año, el trabajo "Reducción por dutasteride de los eventos del cáncer de próstata" demuestra una incidencia mayor del cáncer de próstata (Gleason Score 8-10) comparado con hombres que toman placebo (dutasteride 1% versus placebo 0.5%). 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. Al igual que con otros alfa-bloqueantes, durante el tratamiento con tamsulosina se puede producir una disminución en la presión arterial, a consecuencia de lo cual, raramente, puede producirse síncope. Se debe advertir a los pacientes que comiencen el tratamiento con **Dutamsina Plus** que, ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) deben sentarse o tumbarse hasta que los síntomas hayan desaparecido. 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). IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la operación. No se recomienda el inicio del tratamiento con **Dutamsina Plus** en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas. Dutasteride se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con capsulas rotas. Si se produce el contacto con capsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón. **Dutamsina Plus** no se ha estudiado en pacientes con alteraciones hepáticas. Se debe tener cuidado en la administración de **Dutamsina Plus** en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

#### RESTRICCIONES DE USO:

**Embarazo y Lactancia:** La utilización de **Dutamsina Plus** está contraindicada en mujeres. No se han realizado estudios para investigar los efectos de **Dutamsina Plus** durante el embarazo lactancia y fertilidad. La siguiente información refleja los datos obtenidos de los estudios realizados a los componentes por separado.

**Fertilidad:** Se ha notificado que dutasteride afecta las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de espermatozoides) de hombres sanos. No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina. No se han evaluado los efectos del clorhidrato de tamsulosina en el recuento de espermatozoides o en la función del esperma.

**Embarzo:** Al igual que el resto de los inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa, dutasteride 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. Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasteride en el semen de sujetos que recibían dutasteride. Basándose en los estudios en animales, es improbable que un feto masculino se vea afectado negativamente, si su madre se ve expuesta al semen de un paciente tratado con dutasteride (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo). Sin embargo, como ocurre con todos los inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo cuando su compañera este o pueda estar embarazada. La administración de clorhidrato de tamsulosina en ratas y conejos no evidencio daño fetal.

**Lactancia:** Se desconoce si dutasteride o tamsulosina se excretan por la leche materna.