



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-73-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 6 de Enero de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000274-19-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000274-19-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación 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. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

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 virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 LINUS DUO y nombre/s genérico/s TAMSULOSINA CLORHIDRATO - DUTASTERIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 11/12/2019 15:32:57, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 11/12/2019 15:32:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 30/08/2019 11:31:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 11/12/2019 15:32:57 .

ARTICULO 3º - 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.

ARTICULO 4º- 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 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000274-19-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2020.01.06 16:50:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.06 16:50:49 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

LINUS DUO®

TAMSULOSINA HCl 0,4 mg – DUTASTERIDE 0,5 mg

Cápsulas duras.

Industria Española

Venta bajo receta

Este Material de "Información para el paciente" es de suma importancia para Ud. Y trata de explicar en un lenguaje claro y sencillo la información sobre el producto que Ud. Va a utilizar, este producto debe ser utilizado bajo prescripción y/o indicación médica y ante la mínima duda por dosificación, posología y/o efectos adversos, debe consultar a su médico.

- *Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el Medicamento.*
- *Consérvelo ya que puede necesitar volver a leerlo*
- *Si tiene alguna duda consulte a su medico*
- *Este medicamento ha sido recetado para Ud. y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.*
- *Si considera que alguno de los eventos Adversos que sufre es grave o no esta mencionado en este prospecto, informe a su médico.*

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Linus Duo® y para qué se utiliza?

Antes de usar Linus Duo®:

2. ¿Cómo utilizar Linus Duo®?
3. Posibles eventos adversos
4. Conservación de Linus Duo®
5. Información adicional

1. ¿Qué es Linus Duo® y para qué se utiliza?

Linus Duo® se utiliza en hombres para tratar la próstata aumentada de

Tamaño (hiperplasia benigna de próstata) - un crecimiento no cancerígeno de la próstata causado por producir en exceso una hormona que es la dihidrotestosterona.

Linus Duo® es una combinación de dos medicamentos diferentes denominados Dutasteride y Tamsulosina. La Dutasteride pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima 5 alfa reductasa y la Tamsulosina pertenece al grupo de medicamentos denominados alfa bloqueantes.

A medida que la próstata aumenta de tamaño, puede producir problemas urinarios tales como dificultad en el flujo de la orina y una necesidad de orinar con más frecuencia. También puede causar que el chorro de la orina sea menor y menos fuerte. Si no se trata la hiperplasia benigna de próstata, hay riesgo de que el flujo de la orina se bloquee por completo (retención aguda de orina). Esto requiere de tratamiento médico inmediato. En algunas ocasiones puede ser necesaria la cirugía para reducir el tamaño de la próstata o para quitarla.

La Dutasteride hace que la producción de dihidrotestosterona disminuya y esto ayuda a reducir el tamaño de la próstata y a aliviar los síntomas. Esto reducirá el riesgo de retención aguda de orina y la necesidad de cirugía. La Tamsulosina actúa relajando los músculos de la próstata, haciendo que orinar sea más fácil y mejorando rápidamente los síntomas.

2- Antes de utilizar Linus Duo®

No utilice Linus Duo®

- Si es Alérgico a Dutasteride o inhibidores de la 5 alfa reductasa, a la Tamsulosina o a cualquiera de los componentes
- Si tiene tensión arterial baja o ha padecido mareos o desmayos
- Si padece alguna enfermedad grave del hígado
- Este medicamento es solo para hombres adultos, no lo deben utilizar mujeres, niños o adolescentes

Advertencias y precauciones

En algunos estudios clínicos, hubo un número mayor de pacientes que tomaban Dutasteride y otro medicamento llamado alfa bloqueante, como Tamsulosina, que experimentaron insuficiencia cardiaca en comparación con los pacientes que utilizaron sólo Dutasteride o sólo un alfa bloqueante. Insuficiencia cardiaca significa que su corazón no bombea la sangre como debe.

Asegúrese de que su médico sabe si tiene problemas con su hígado. Si tiene alguna enfermedad que afecte a su hígado, puede que necesite alguna revisión adicional durante su tratamiento con Linus Duo®.

Laboratorio Elea Phoenix S.A.
Linus Duo®, Tamsulosina HCl 0,4 mg – Dutasteride 0,5 mg
Cápsulas duras.
Proyecto de Información para el Paciente

Laboratorio
ELEA
PHOENIX

Cirugía de cataratas (cristalino opaco). Si va a operarse de cataratas, su médico podría pedirle que deje de utilizar Linus Duo® durante un tiempo antes de la operación. Antes de la operación, advierta a su oftalmólogo de que está tomando Linus Duo® o Tamsulosina (o si los ha tomado anteriormente). Su especialista deberá adoptar ciertas precauciones para evitar complicaciones durante la operación.

Las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con las cápsulas rotas de Linus Duo®, ya que el principio activo se puede absorber a través de la piel. Si existe cualquier contacto con la piel, la zona afectada debe lavarse inmediatamente con agua y jabón.

Use un preservativo en sus relaciones sexuales. La Dutasteride se ha encontrado en el semen de los hombres que toman Linus Duo®. Si su pareja está embarazada o cree que pudiera estarlo, debe evitar que ella esté expuesta a su semen, ya que la Dutasteride puede afectar al desarrollo normal del bebé varón. La Dutasteride provoca disminución del recuento de espermatozoides, su movilidad y el volumen del semen. Esto puede reducir su fertilidad.

Linus Duo® afecta el análisis de PSA en suero (antígeno prostático específico) que se utiliza algunas veces para detectar el cáncer de próstata. Su médico puede solicitarle la realización de este ensayo con este fin pero es importante que sepa que usted está siendo tratado con Linus Duo®. Si le realizan un análisis de sangre para determinar su PSA, informe a su médico de que está tomando Linus Duo®.

Los hombres en tratamiento con Linus Duo®, deben tener un control regular de su PSA. En un estudio clínico realizado en hombres con riesgo aumentado de sufrir cáncer de próstata, los hombres que utilizaron Linus Duo® presentaron con **mayor frecuencia, un tipo de cáncer de próstata grave** que los que no utilizaron Linus Duo®. El efecto de Linus Duo® sobre estos tipos graves de cáncer de próstata no está claro.

Linus Duo® puede causar aumento de tamaño de la mama y dolor a la palpación. Si esto le causa molestias, o si nota bultos en la mama o secreción del pezón consulte con su médico. **Consulte a su médico** si tiene cualquier duda relacionada con la toma de Linus Duo®. El efecto de Linus Duo® sobre estos tipos graves de cáncer de próstata no está claro.

Linus Duo® puede causar aumento de tamaño de la mama y dolor a la palpación. Si esto le causa molestias, o si nota bultos en la mama o secreción del pezón consulte con su médico.

Consulte a su médico si tiene cualquier duda relacionada con la toma de Linus Duo®.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No tome Linus Duo® con estos medicamentos:

Otros alfa bloqueantes (para la próstata aumentada de tamaño o la tensión arterial alta).

Ciertos medicamentos pueden interaccionar con Linus Duo® lo que puede favorecer que usted experimente eventos adversos.

Algunos de estos medicamentos son:

Algunos de estos medicamentos son:

- Verapamilo o Diltiazem
- Ritonavir o Indinavir
- Itraconazol o Ketoconazol
- Cimetidina
- Warfarina

Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos medicamentos.

Toma de Linus Duo® con alimentos y bebidas

Debe tomar Linus Duo® 30 minutos después de la misma comida cada día.

Embarazo y lactancia

Las mujeres que estén embarazadas (o puedan estarlo) deben evitar el contacto con las cápsulas rotas. La Dutasteride se absorbe a través de la piel y puede afectar al desarrollo normal del bebé varón.

Use un preservativo en sus relaciones sexuales. La Dutasteride se ha encontrado en el semen de los hombres que toman Linus Duo®. Si su pareja está embarazada o cree que pudiera estarlo, debe evitar que ella esté expuesta a su semen.

Se ha demostrado que Linus Duo® disminuye el recuento de espermatozoides, su movilidad y el volumen del semen. Esto puede reducir su fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas pueden sufrir mareos durante el tratamiento con Linus Duo®, por lo que podría afectar su capacidad para conducir o manejar maquinaria de forma segura.

No conduzca ni maneje maquinaria si se ve afectado de esta manera.

3- ¿Cómo utilizar Linus Duo®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Linus Duo® indicadas por su médico. Si no toma Linus Duo® de forma regular, el control de sus niveles de PSA puede verse afectado. Consulte a su médico si tiene dudas.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No tome Linus Duo® con estos medicamentos:

Otros alfa bloqueantes (para la próstata aumentada de tamaño o la tensión arterial alta).

Ciertos medicamentos pueden interactuar con Linus Duo® lo que puede favorecer que usted experimente eventos adversos.

Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos medicamentos.

¿Qué dosis debe utilizar?

La dosis usual es de una cápsula una vez al día, 30 minutos después de la misma comida cada día.

¿Cómo utilizarlo?

Las cápsulas deben ser tragadas enteras, con agua. No mastique ni abra las cápsulas. El contacto con el contenido de las cápsulas puede irritar su boca o garganta.

Si olvidó utilizar Linus Duo®

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.



Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Linus Duo®, Tamsulosina HCl 0,4 mg – Dutasteride 0,5 mg
Cápsulas duras.
Proyecto de Información para el Paciente

Laboratorio
ELEA
PHOENIX

No interrumpa el tratamiento de Linus Duo® sin asesoramiento

No interrumpa el tratamiento con Linus Duo® sin consultar antes a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4- Posibles eventos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Linus Duo® puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacción alérgica

Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir:

Debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico si experimenta cualquiera de estos síntomas y **dejar de utilizar Linus Duo®**.

Linus Duo® puede causar mareo y en raras ocasiones desmayos. Debe tener precaución cuando se levante rápidamente después de estar sentado o acostado, especialmente si tiene que levantarse durante la noche, hasta que sepa en qué modo le afecta este medicamento. Si se siente mareado durante el tratamiento, **siéntese o acuéstese hasta que estos síntomas hayan desaparecido**.

Eventos adversos frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes que toman Linus Duo®:

- *Impotencia*
- *Disminución de la libido*
- *Dificultad en la eyaculación*
- *Aumento tamaño mamario y/o dolor a la palpación mamaria (ginecomastia)*
- *Mareos*

Eventos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes:

- *Fallo cardíaco*
- *Hipotensión arterial ortostática (al levantarse)*
- *Palpitaciones*
- *Nauseas, Vómitos*
- *Diarrea o Estreñimiento*
- *Debilidad o cansancio*

Laboratorio Elea Phoenix S.A.
Linus Duo®, Tamsulosina HCl 0,4 mg – Dutasteride 0,5 mg
Cápsulas duras.
Proyecto de Información para el Paciente

Laboratorio
ELEA
PHOENIX

- *Dolor de cabeza*
- *Picazón o goteo nasal (rinitis)*
- *Erupción cutánea o pérdida de cabello*
- *Hinchazón de los párpados, cara, labios, brazos y piernas (angioedema)*
- *Erección prolongada y dolorosa del pene (priapismo).*

Eventos adversos raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes:

Eventos adversos muy raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes:

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si
Presenta cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto,
Informe a su médico.**

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la
Ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

Responde 0800-333-1234

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

Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo GUTIERREZ" Tel: (011) 4962-6666/2247,

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

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

5- Conservación

Conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C en su envase original. Una vez abierto el frasco
consumir dentro de un período de 90 días.

Laboratorio Elea Phoenix S.A.
Linus Duo®, Tamsulosina HCl 0,4 mg – Dutasteride 0,5 mg
Cápsulas duras.
Proyecto de Información para el Paciente

Laboratorio
ELEA
PHOENIX

6. Información adicional

Composición de LINUS DUO®

Los principios activos son Dutasteride y Tamsulosina clorhidrato.

Cada cápsula dura de Linus Duo® contiene: una cápsula blanda de Dutasteride 0,5 mg y pellets de Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg (equivalentes a 0,367 mg de Tamsulosina).

La cubierta de la cápsula dura contiene: óxido de hierro negro 0,09 %, óxido de hierro rojo 1,73 %, dióxido de titanio 4,1 %, óxido de hierro amarillo 0,29 % y gelatina csp 100 %.

La cápsula blanda de Dutasteride contiene: Dutasteride, glicerol monocapril caprato 43,79 %, butilhidroxitolueno 0,006 %, gelatina 18,48 %, glicerol 10,53 % y dióxido de titanio 0,24 %, lecitina de soja csp, triglicéridos de cadena media csp.

Composición de los pellets de Tamsulosina clorhidrato: Tamsulosina clorhidrato, copolímero ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) 22,81 %, celulosa microcristalina 18,77 %, dibutil sebacato 0,75 %, polisorbato 80 (Tween 80) 0,04 %, sílice coloidal anhidra 0,41 %, estearato de calcio 0,02 %.

Composición de la tinta negra: goma shellac csp, óxido de hierro negro csp, propilenglicol csp, disolución concentrada de amoníaco csp e hidróxido de potasio csp.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 7, 30 y 90 cápsulas duras.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Importado por Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Elaborado en Calle La Vallina, s/n Polígono Industrial Navatejera 24008 Navatejera, León – España.

Laboratorio Elea Phoenix S.A.
Linus Duo®, Tamsulosina HCl 0,4 mg – Dutasteride 0,5 mg
Cápsulas duras.
Proyecto de Información para el Paciente

Laboratorio
ELEA
PHOENIX

Fecha de última revisión: .../.../...



MIRANDA Cintia Valeria



TORRES Veronica Gabriela



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

PROYECTO DE PROSPECTO

LINUS DUO®

TAMSULOSINA HCl 0,4 mg – DUTASTERIDE 0,5 mg

Cápsulas duras

Industria Española

Venta bajo receta

FÓRMULA:

Cada cápsula dura de Linus Duo® contiene: una cápsula blanda de Dutasteride 0,5 mg y pellets de Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg (equivalentes a 0,367 mg de Tamsulosina).

La cubierta de la cápsula dura contiene: óxido de hierro negro 0,09 %, óxido de hierro rojo 1,73 %, dióxido de titanio 4,1 %, óxido de hierro amarillo 0,29 % y gelatina csp 100 %.

La cápsula blanda de Dutasteride contiene: Dutasteride, glicerol monocapril caprato 43,79 %, butilhidroxitolueno 0,006 %, gelatina 18,48 %, glicerol 10,53 % y dióxido de titanio 0,24 %, lecitina de soja csp, triglicéridos de cadena media csp.

Composición de los pellets de Tamsulosina clorhidrato: Tamsulosina clorhidrato, copolímero ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) 22,81 %, celulosa microcristalina 18,77 %, dibutil sebacato 0,75 %, polisorbato 80 (Tween 80) 0,04 %, sílice coloidal anhidra 0,41 %, estearato de calcio 0,02 %.

Composición de la tinta negra: goma shellac csp, óxido de hierro negro csp, propilenglicol csp, disolución concentrada de amoníaco csp e hidróxido de potasio csp.

ACCION TERAPÉUTICA:

Dutasteride: Inhibidor de la testosterona. **Tamsulosina:** Antagonista alfa adrenérgico. (Codigo ATC G04CA52, grupo terapéutico al que pertenece Tamsulosina en combinación con Dutasteride)

INDICACIONES:

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Linus Duo, Tamsulosina HCl 0,4 mg – Dutasteride 0,5 mg

Cápsulas duras

Proyecto de Prospecto

Página 2 de 14

Laboratorio
ELEA
PHOENIX

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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Linus Duo® es una combinación de dos principios activos: Dutasteride, un inhibidor dual de la 5-alfa reductasa (5 ARI) y Clorhidrato de Tamsulosina, un antagonista de los adrenorreceptores alfa-1a y alfa-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.

Dutasteride: Inhibe tanto las isoenzimas 5-alfa reductasas de tipo 1 como las de tipo 2, responsables de la conversión de Testosterona a 5-alfa dihidrotestosterona (DHT). La DHT es el principal andrógeno responsable del crecimiento y desarrollo de la HBP.

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 alfa-1 en la próstata son del subtipo alfa-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 además 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 alfa-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 estado 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 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 LINUS DUO® 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, en estado postprandial. El estado de equilibrio estacionario se alcanza cinco días después de recibir dosis múltiples, 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: Dutasteride tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 l) y se une con gran afinidad a las proteínas (> 99,5%). Tras dosificación diaria, las concentraciones séricas de Dutasteride 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 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: 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 39%, 21%, 7% y 7% cada uno del material relacionado con el fármaco y 6 metabolitos principales secundarios (menos del 5% cada uno). Sólo 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

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Linus Duo, Tamsulosina HCl 0,4 mg – Dutasteride 0,5 mg

Cápsulas duras

Proyecto de Prospecto

Página 4 de 14



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. 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 3 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. 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 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, 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: 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

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Linus Duo, Tamsulosina HCl 0,4 mg – Dutasteride 0,5 mg
Cápsulas duras
Proyecto de Prospecto
Página 5 de 14

Laboratorio
ELEA
PHOENIX

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 Ácida A1 (GAA) pero disminuye con la edad, dando como resultado una exposición global (AUC) un 40% más elevada en sujetos con edades comprendidas entre los 55 y 75 años en comparación con sujetos de edades entre los 20 y 32 años.

Insuficiencia Renal: Dutasteride: la farmacocinética de la Dutasteride. Sin embargo menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mgr 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 las pacientes con Insuficiencia renal.

Tamsulosina: Se ha comparado la farmacocinética del clorhidrato de Tamsulosina en 6 sujetos con Insuficiencia renal de leve a moderada ($30 < \text{ClCr} < 70$ ml/min/1,73m²) o moderada-grave ($10 < \text{ClCr} < 30$ ml/min/1,73 m²) Si bien como resultado de una alteración de la unión a la GAA se observó un cambio en la concentración plasmática total de clorhidrato de Tamsulosina, la concentración libre (activa) 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 ($\text{ClCr} > 10$ ml/min/1,73m²) no han sido estudiados.

Insuficiencia Hepática:

Dutasteride: No se ha estudiado el efecto en la farmacocinética de Dutasteride en la Insuficiencia Hepática. Como 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 de clorhidrato de Tamsulosina ha sido comparado 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 GAA se observó un cambio en la concentración plasmática total, de clorhidrato de Tamsulosina, la concentración libre (activa) de clorhidrato de Tamsulosina, no cambia significativamente, presentando un cambio leve (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 de clorhidrato de Tamsulosina, esta misma molécula no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática grave.