

Lostam Duo[®]

TAMSULOSINA + DUTASTERIDA



CÁPSULAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula contiene:

Tamsulosina clorhidrato 0,40 mg

Dutasterida 0,50 mg

Excipientes: csp.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Tamsulosina: Bloqueante α_1 adrenérgico para el tratamiento de hipertrofia prostática benigna.

Dutasterida: Inhibidor de la testosterona.



INDICACIONES:

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada): La dosis de LOSTAM DUO recomendada es de 1 cápsula administrada por vía oral aproximadamente 30 minutos después de la misma comida de todos los días (desayuno, almuerzo, merienda o cena). Las cápsulas deben tragarse enteras y no masticarse o abrirse. El contacto con el contenido de la cápsula dura puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea. Puede efectuarse el cambio directo de dutasterida y tamsulosina administrados como monoterapia, por LOSTAM DUO

Pacientes con insuficiencia renal: No se considera necesario modificar la dosis de LOSTAM DUO. Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado el efecto que pueda ejercer la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasterida +tamsulosina por lo que se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La administración de LOSTAM DUO está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

- Tamsulosina: Se une selectiva y competitivamente a los receptores α_{1A} post-sinápticos, produciéndose la relajación del músculo liso de la próstata y de la uretra. La tamsulosina aumenta el flujo urinario máximo relajando la musculatura lisa de la próstata y de la uretra, aliviando la obstrucción. El producto también mejora los síntomas irritativos y obstructivos en los que la contracción de la musculatura lisa de las vías urinarias

inferiores desempeña un importante papel. Los α -bloqueantes pueden reducir la presión arterial por disminución de la resistencia periférica. Estos efectos sobre los síntomas de llenado y vaciado se mantienen durante el tratamiento

- Dutasterida: Reduce los niveles circulantes de dihidrotestosterona (DHT) inhibiendo las isoenzimas tipo 1 y tipo 2 de la 5- α -reductasa, que son las responsables de la conversión de la testosterona a 5- α -DHT

FARMACOCINÉTICA:

- Tamsulosina:

Absorción: La tamsulosina se absorbe en el intestino y su biodisponibilidad es casi completa. La uniformidad de la absorción puede ser favorecida por el propio paciente tomando siempre tamsulosina después del desayuno habitual. 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 5 días después de recibir dosis múltiples, la $C_{máx}$ en pacientes es de alrededor de 2/3 partes superior a la que se obtiene después de una dosis única.

Distribución: En humanos, la tamsulosina se une aproximadamente en un 99% a proteínas plasmáticas y el volumen de distribución es pequeño (aprox. 0,2 l/Kg).

Metabolismo: La tamsulosina posee un bajo efecto metabólico de primer paso. La mayor parte se encuentra en plasma en forma de fármaco inalterado. El fármaco se metaboliza en el hígado. En estudios realizados con ratas, la tamsulosina apenas ocasiona inducción de enzimas hepáticas microsomales. Los metabolitos no son tan efectivos y tóxicos como el producto original.

Excreción: La tamsulosina y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, un 9% de la dosis aproximadamente, en forma de fármaco inalterado. Después de una dosis única de Tamsulosina en estado posprandial, y en pacientes en estado de equilibrio estacionario, se han obtenido vidas medias de eliminación de alrededor de 10 y 13 horas, respectivamente

- Dutasterida:

Absorción: Tras la administración oral de una dosis única de 0,5 mg de dutasterida, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60%. La biodisponibilidad de dutasterida no es afectada por los alimentos.

Distribución: Dutasterida tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 l) y se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas (>99,5%). Tras la 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.

Metabolismo: Luego de la 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 metabolitos.

Excreción: La eliminación de dutasterida depende de la dosis y el proceso parece realizarse por 2 vías de eliminación paralelas, una que es saturable en las concentraciones clínicamente relevantes y una que no es saturable. 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. Ancianos: Tamsulosina: Presenta un menor aclaramiento plasmático dando como resultado una mayor exposición global en pacientes con edades entre 55 y 75 años. Dutasterida: Presenta una vida media plasmática más corta en hombres de menos de 50 años de edad. Insuficiencia Renal: Tamsulosina: Los pacientes con insuficiencia renal, no requieren un ajuste de dosis. No se han estudiado pacientes con enfermedad renal terminal. Dutasterida: Dada su farmacocinética, no se esperan cambios en su concentración plasmática. Insuficiencia Hepática: Tamsulosina: Los pacientes con insuficiencia hepática, no requieren un ajuste de dosis. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave. Dutasterida: Dada su farmacocinética y su metabolismo hepático las concentraciones plasmáticas de dutasterida pueden incrementarse y su vida media puede prolongarse.

CONTRAINDICACIONES

LOSTAM DUO está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes. Además, está contraindicado en casos de:

- Hipersensibilidad a tamsulosina, incluido angioedema inducido por fármacos.
- Hipersensibilidad a la dutasterida o a otros inhibidores de la 5- α -reductasa.
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- Insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS:

- Tamsulosina: Antes del tratamiento con LOSTAM DUO y posteriormente, a intervalos regulares, debe procederse a la exploración por tacto rectal, y en caso de necesidad a la determinación del antígeno específico prostático (PSA). El uso de tamsulosina puede provocar hipotensión arterial, que raramente puede provocar un desmayo. Raramente se ha observado angioedema después del uso de tamsulosina. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente, el paciente debe ser monitorizado hasta que el angioedema desaparezca y la tamsulosina no debe ser readministrada. 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). Se han recibido notificaciones aisladas con otros bloqueantes alfaadrenérgicos y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de esa clase. Debido a que el IFIS puede llevar a un aumento de cataratas, se debe comunicar al oftalmólogo, previamente a la cirugía, el tratamiento actual o anterior con un bloqueante α 1 adrenérgico como tamsulosina. La interrupción del tratamiento 1-2 semanas antes de la intervención de cataratas se considera útil. Durante la evaluación

pre-operatoria, el equipo de cirujanos y oftalmólogos deben considerar este posible riesgo.

Dutasterida: El uso de dutasterida se ha asociado con un aumento en la incidencia de cuadros de cáncer de próstata de alto grado (Gleason 8-10). Cualquier aumento confirmado en los niveles de PSA, pueden señalar la presencia de cáncer de próstata.

PRECAUCIONES:

El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) debe ser abordado con precaución, ya que estos pacientes no han sido estudiados.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- Tamsulosina: No se han descrito interacciones en la administración simultánea de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipina o teofilina. La administración concomitante de cimetidina da lugar a una elevación de los niveles en plasma de tamsulosina, mientras que la furosemida ocasiona un descenso en las concentraciones plasmáticas, pero no es preciso modificar la posología, ya que los niveles se mantienen dentro de los límites normales. In vitro, ni diazepam ni propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida, simvastatina ni warfarina, cambian la fracción libre de tamsulosina en el plasma humano. La tamsulosina tampoco cambia las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida y clormadinona. No se han descrito interacciones con amitriptilina, salbutamol, glibenclamida y finasterida durante estudios in vitro con fracciones microsomales de hígado (representativas del sistema enzimático que metaboliza el fármaco vinculado a citocromo P450)

El diclofenaco y la warfarina pueden incrementar la tasa de eliminación de la tamsulosina. La administración simultánea de otros antagonistas de los receptores α_1 adrenérgicos puede dar lugar a efectos hipotensores.

- Dutasterida: Se elimina fundamentalmente en forma de metabolitos. Los estudios in vitro indican que su metabolismo está catalizado por CYP3A4. 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 que son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 (ej: 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- α -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 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.

Efectos de dutasterida en la farmacocinética de otros fármacos

La 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 glucoproteína P. Los estudios de interacción in vitro indican que dutasterida no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4. En un pequeño estudio (N=24) de 2 semanas de duración en hombres sanos, dutasterida (0,5 mg) no afectó a la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Además, en este estudio no se observó evidencia de interacción farmacodinámica alguna.

Embarazo y Lactancia:

La tamsulosina se administra solamente a pacientes varones. La utilización dutasterida está contraindicada en mujeres embarazadas. Al igual que el resto de los inhibidores de la 5- α -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. Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasterida en el semen de sujetos que recibían 0,5 mg de dutasterida diarios. 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 dutasterida (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo). Sin embargo, como ocurre con todos los inhibidores de la 5- α -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. Se desconoce si dutasterida se excreta por leche materna.

Fertilidad: Se ha informado que dutasterida afecta las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de espermatozoide) de hombres sanos. No puede excluirse la posibilidad que se reduzca la fertilidad masculina.

REACCIONES ADVERSAS:

- Tamsulosina: Pueden presentarse: Mareos o vértigos, especialmente al pasar de la posición horizontal a la de sentado o parado, eyaculación retrógrada. Menos frecuentemente, sensación de inestabilidad, cefalea, palpitaciones o reacciones de hipersensibilidad.

Como el paciente puede sufrir mareos, se debe informar que tamsulosina puede afectar de manera adversa la capacidad para conducir u operar maquinarias.

- Dutasterida: Pueden presentarse: Trastornos del aparato reproductor, impotencia sexual, alteración (disminución) de la libido, trastornos en la eyaculación, trastorno de la mama (incluyendo aumento de tamaño de la mama y/o dolor mamario a la palpación) y trastornos del sistema inmunológico como reacciones alérgicas entre las que se incluyen erupción, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se ha notificado ningún caso de sobredosis con LOSTAM DUO. No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y controlar la presión arterial, por el posible efecto hipotensor de la tamsulosina. Si se presenta hipotensión arterial, debe tratarse con medidas de soporte cardiovascular y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de arritmias. Se debe evaluar también la función renal.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 cápsulas de liberación controlada

Elaborado por Laboratorios TEMIS LOSTALO de Argentina para EUROSTAGA S.A., Quito-Ecuador