

Linus Duo[®]

Tamsulosina HCl 0,4 mg

Dutasterida 0,5 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta

INDUSTRIA ESPAÑOLA

FÓRMULA

Cada cápsula dura de Linus Duo[®] contiene: Tamsulosina Clorhidrato 0,4 mg y Dutasterida 0,5 mg. Excipientes: óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, gelatina, glicerol monocapril caprato, butilhidroxitolueno, glicerol, lecitina de soja, triglicéridos de cadena media, copolímero ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), celulosa microcristalina, sebacato de dibutilo, polisorbato 80 (Tween 80), sílice coloidal anhidra, estearato de calcio, goma gellam, propilenglicol, solución amoniacal, hidróxido de potasio. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Dutasterida: inhibidor de la testosterona. Tamsulosina: antagonista alfa adrenérgico. (Código ATC G04CA52, grupo terapéutico al que pertenece Tamsulosina en combinación con Dutasterida).

INDICACIONES

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Linus Duo[®] es una combinación de dos principios activos: Dutasterida, un inhibidor dual de la 5-alfa reductasa (5 ARI) y Clorhidrato de Tamsulosina, un antagonista de los adrenoceptores 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 HPB.

Dutasterida: 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 HPB.

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 Dutasterida-Tamsulosina y la administración concomitante de Dutasterida y Tamsulosina por separado. El estudio de alimentos. Se observó una reducción de un 30% en la C_{max} del componente de 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 Linus Duo[®] siempre en el mismo horario y posterior a la ingesta de alimentos. 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 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 y se une con gran afinidad a las proteínas (> 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. 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 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).

Metabolismo: Dutasterida: Dutasterida es ampliamente metabolizado *in vivo*. *In vitro*, Dutasterida es metabolizado por el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado. Tras la dosificación oral de Dutasterida 0,5 mg/día hasta alcanzar el estado de equilibrio, el 1,0% al 15,4% (media de 5,4%) de la dosis administrada se excretan como Dutasterida sin modificar en las 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 Dutasterida 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 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: 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 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 de ayuno, 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 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 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: Dutasterida: en la farmacocinética de Dutasterida menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg en el estado de equilibrio de Dutasterida se detecta en orina humana, no observándose ningún aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de Dutasterida 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 (ClCr > 30 y < 70 ml/min/1,73m²) o moderada-grave (ClCr < 30 y > 10 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 (ClCr < 10 ml/min/1,73m²) no han sido estudiados.

Insuficiencia Hepática: Dutasterida: no se ha estudiado el efecto en la farmacocinética de Dutasterida en la Insuficiencia Hepática. Como Dutasterida se elimina principalmente a través del metabolismo hepático, se espera que las concentraciones plasmáticas de Dutasterida sean elevadas en estos pacientes y la vida media de Dutasterida 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos: (Incluyendo pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada de Linus Duo[®] es una cápsula (0,5mg/0,4 mg) administrada por vía oral aproximadamente 30 minutos después de la ingesta de alimentos cada día (desayuno, 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 oro faríngea. Cuando se considere apropiado, Linus Duo[®] puede ser administrado para sustituir la terapia concomitante de Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina para simplificar el tratamiento.

Insuficiencia Renal: no se ha estudiado el efecto de la Insuficiencia renal en la farmacocinética de Dutasterida-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 puede ejercer la insuficiencia hepática en la farmacocinética Dutasterida-Tamsulosina por lo que se debe utilizar con cuidado en pacientes con Insuficiencia hepática leve a moderada.

CONTRAINDICACIONES

Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina está contraindicado en: mujeres, niños y adolescentes. Pacientes con hipersensibilidad a Dutasterida, a otros inhibido-

res de la 5-alfa reductasa, a Tamsulosina (incluyendo angioedema producido por Tamsulosina), o alguno de los otros excipientes. Pacientes con historial médico de hipotensión ortostática. Pacientes con insuficiencia hepática grave.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina 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 cardíaca (término compuesto de acontecimientos comunicados principalmente como insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor entre sujetos que tomaban la combinación de Dutasterida y el alfa-bloqueante Tamsulosina, que entre los sujetos que no tomaban la combinación. No se ha establecido una relación causal entre Dutasterida (sola o en combinación con un alfa-bloqueante) y la insuficiencia. En los pacientes con HPB 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 HPB antes de iniciar tratamiento con Dutasterida-Clorhidrato de Tamsulosina 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, la concentración total de PSA en suero mayor de 4 ng/ml (hibritech) requiere evaluación adicional y considerar la posibilidad de realizar una biopsia prostática. Los médicos deben conocer que el valor basal de PSA menor de 4 ng/ml en pacientes tratados con Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina, no excluyen un diagnóstico de cáncer de próstata.

Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina provoca una disminución de los niveles de PSA en suero de aproximadamente un 50%, después de 6 meses, en pacientes con HPB, incluso en presencia de cáncer de próstata. Aunque puede haber variaciones individuales, la reducción de aproximadamente un 50% de los valores 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 Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina, durante 6 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 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 Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina se debe evaluar cuidadosamente, incluyendo la posibilidad de un incumplimiento del tratamiento con Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina. Los niveles totales de PSA en suero vuelven al estado inicial en el plazo de 6 meses desde la suspensión del tratamiento.

La razón entre el PSA libre y el total permanece constante incluso bajo la influencia de Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre, en la ayuda de la detección del cáncer de próstata en hombres en tratamiento con Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina, no parece necesario realizar ningún ajuste en su valor.

El tratamiento de pacientes con Insuficiencia renal grave (ClCr < 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 producir un síncope. Se debe advertir a los pacientes que comiencen el tratamiento con Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina que, ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) deben sentarse o recostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido. Los ensayos mostraron que el uso diario a largo plazo (más de 4 años) de Dutasterida en hombres de 50 años o más, se asociaron con un riesgo pequeño pero estadísticamente significativo de aumento de cáncer de próstata de alto grado. 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).

IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la operación. No se recomienda el inicio del tratamiento con Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas. Durante la evaluación pre-operatoria, los cirujanos y equipos de oftalmólogos, deberían considerar si los pacientes programados para someterse a cirugía de cataratas, están siendo o han sido tratados con Dutasterida y Clorhidrato de 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, no cuenta con respaldo bibliográfico que determinen un beneficio.

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. Si se produce el contacto con cápsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón. Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina no se ha estudiado en pacientes con alteraciones hepáticas. Se debe tener cuidado en la administración de Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Interacciones medicamentosas: no se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con Dutasterida y Clorhidrato de 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 Precauciones y Advertencias).

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de Dutasterida:

Uso concomitante con inhibidores de CYP3A4 y/o inhibidores de la glicoproteína P: 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 farmacocinética 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 glicoproteína 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-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 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 la farmacocinética del Dutasterida.

Efecto de Dutasterida en la farmacocinética de otros Fármacos: en un estudio reducido (n=24) de dos semanas de duración en hombres sanos. Dutasterida (0,5 mg diarios) no afectó la farmacocinética de la Tamsulosina o terazosina. Además en este estudio no se observó evidencia de interacción farmacodinámica alguna. Dutasterida no tiene efecto alguno sobre la warfarina o la digoxina. Esto indica que Dutasterida no induce/inhibe al CYP2C9 o al transportador de glicoproteína P. Los estudios de interacción *in vitro* que Dutasterida no inhiben 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. Dutasterida-Tamsulosina no debería utilizarse en combinación con otros bloqueantes alfa-1 adrenérgicos. La administración concomitante de Clorhidrato de Tamsulosina (0,4 mg) y cimetidina (400 mg cada 6 hs.) durante 6 días produjo un descenso en el aclaramiento (26%) y aumento en el AUC (área bajo la curva) (44%) de Clorhidrato de Tamsulosina. Se debe tener especial precaución cuando se administre Dutasterida-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 de plasma 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, propanolol, triclormetiazida, clordaminona, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida y simvastatina. Tampoco la Tamsulosina modifica las fracciones libres de diazepam, propanolol, triclormetiazida ni clordaminona.

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 afecten a la amitriptilina, salbutamol y glibenclamida. Sin embargo, el diclofenac puede aumentar la velocidad de eliminación de la Tamsulosina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad: no se realizaron estudios con la asociación de Dutasterida-Tamsulosina. Tanto Dutasterida como Tamsulosina han sido evaluados ampliamente en pruebas de toxicidad en animales y los resultados obtenidos fueron consistentes con las acciones farmacológicas conocidas de los inhibidores de la 5-alfa reductasa y los bloqueantes alfa adrenérgicos con los componentes individuales que se exponen a continuación. Dutasterida: los estudios actuales de toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad no mostraron ningún riesgo particular para humanos. Los estudios de toxicidad de la reproducción en ratas macho mostraron una disminución del peso de la próstata y de las vesículas seminales, disminución de la secreción de las glándulas accesorias y reducción de los índices de fertilidad (provocados por el efecto farmacológico de Dutasterida). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Como con otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, se observó feminización de fetos macho en ratas y conejos cuando se administró Dutasterida durante la gestación. Se encontró Dutasterida en sangre de ratas hembra después de aparearse con machos tratados con Dutasterida. Cuando se administró Dutasterida a primates durante la gestación, no se observó feminización de los fetos machos a exposiciones a sangre suficientemente superiores a las que probablemente ocurran a través del semen humano. Es improbable que un feto macho se vea negativamente afectado por una transferencia seminal de Dutasterida.

Los estudios de toxicidad general y genotoxicidad no mostraron ningún riesgo particular para humanos distinto a los relacionados con las propiedades farmacológicas de Tamsulosina. En estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones, el Clorhidrato de Tamsulosina produjo un aumento de la 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 sin relevancia clínica. Dosis altas de Clorhidrato de Tamsulosina provocaron una reducción reversible de la fertilidad de ratas macho posiblemente debido a los cambios en el contenido del semen o insuficiencia en la eyaculación. No se evaluaron los efectos de Tamsulosina sobre los recuentos de espermatozoides o la función espermática. La administración de Clorhidrato de Tamsulosina a ratas y conejos hembras preñadas a dosis superiores a la terapéutica no mostró evidencia de daño fetal.

Embarazo y Lactancia: la utilización de Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina está contraindicada en embarazo y lactancia. No se han realizado estudios para investigar los efectos de Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina durante el embarazo, lactancia y fertilidad. La siguiente información refleja que los datos sobre Dutasterida y Clorhidrato de Tamsulosina obtenidos de los estudios realizados a los componentes por separado. 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. 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. 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. Se han encontrado pequeñas cantidades de Dutasterida en el semen de sujetos que recibían Dutasterida. Basándose en los estudios en animales, es poco probable que un feto masculino se vea afectado negativamente, si su madre se ve expuesta al semen de un paciente tratado con Dutasterida siendo el riesgo 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 preservativo, cuando su compañera esté o pueda estar embarazada.

La administración de Clorhidrato de Tamsulosina en ratas y conejos no evidenció daño fetal.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas: no se han realizado estudios sobre los efectos de Dutasterida y Tamsulosina pueden ocasionar en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que estén tomando Dutasterida-Tamsulosina de la posibilidad de síntomas asociados a la hipotensión ortostática, tal como mareo.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a medicamentos son clasificadas por su frecuencia, usando las siguientes conversiones: Muy Frecuente $>1/10$; frecuentes $>1/100$; infrecuentes $>1/1.000$; raras $>1/10.000$ y muy raras $<1/10.000$. No se han desarrollado estudios clínicos terapéuticos con Dutasterida-Tamsulosina, sin embargo, se ha demostrado la bioequivalencia de ambos productos co-administrados. Los datos presentados se refieren a la co-administración de Dutasterida y Tamsulosina a partir del análisis a los dos años del estudio CombAT, una combinación de 0,5 mg de Dutasterida y 0,4 mg de Tamsulosina. Los datos a los dos años de este estudio han demostrado que la incidencia de cualquier evento adverso considerado por el investigador como relacionado con el fármaco durante el primer y segundo año de tratamiento fue respectivamente, del 22% y 5% para la co-administración de Dutasterida y Tamsulosina, del 14% y 5% para la monoterapia con Dutasterida y un 13% y 4% para la monoterapia con Tamsulosina. La mayor incidencia durante el primer año se observó en el grupo de terapia co-administrada con una incidencia de trastornos reproductivos, específicamente trastornos de la eyaculación.

Por la Presencia de Dutasterida

Trastornos del aparato reproductor: impotencia 4,9%, disminución de la libido: 3,8%, desórdenes eyaculatorios: 1,6%, ginecomastia: 0,5%. Las distintas reacciones adversas disminuyen su incidencia con el curso del tratamiento, excepto la ginecomastia que perdura durante todo el tratamiento. Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas, incluyendo erupción cutánea, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

Por la presencia de Tamsulosina

• **Trastornos en el sistema nervioso:** Frecuentes: mareos, *Poco frecuentes:* cefalea. *Raras:* síncope.
• **Trastornos cardíacos:** *Poco frecuentes:* taquicardia.
• **Trastornos vasculares:** *Poco frecuente:* hipotensión postural.
• **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Poco frecuente:* rinitis.
• **Trastornos gastrointestinales:** *Poco frecuentes:* estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.
• **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Poco frecuente:* erupciones, prurito, urticaria. *Raras:* angioedema.
• **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** *Poco frecuentes:* alteraciones de la eyaculación. *Muy raras:* priapismo.
• **Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración:** *Poco frecuentes:* astenia.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 Clorhidrato de Tamsulosina. Se observó hipotensión aguda (presión sanguínea sistólica de 70 mm Hg), 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 consigue 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 los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. 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 0800-333-3532.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Este material de "Información para el paciente" es de suma importancia para Ud., 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.
- Conservelo ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado para Ud. y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarla.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a su médico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Linus Duo® y para qué se utiliza?
2. Antes de utilizar Linus Duo®:
3. ¿Cómo utilizar Linus Duo®?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de Linus Duo®
6. 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 prostática benigna) HPB - 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 Dutasterida y Tamsulosina. El Dutasterida 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.

El Dutasterida 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 Dutasterida 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 Dutasterida y otro medicamento llamado alfa bloqueante, como Tamsulosina, que experimentaron insuficiencia cardíaca en comparación con los pacientes que utilizaron sólo Dutasterida o sólo un alfa bloqueante. Insuficiencia cardíaca significa que su corazón no bombea la sangre como debe.

Asegúrese de que su médico sepa 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®.

Cirugía de cataratas (crystalino 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. El Dutasterida 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 el Dutasterida puede afectar al desarrollo normal del bebé varón. El Dutasterida 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 análisis 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 no utilizaron Linus Duo®. El efecto de Linus Duo® sobre estos tipos graves de cáncer de próstata no está determinado.

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 interactuar con Linus Duo® lo que puede favorecer que usted experimente eventos adversos.
- 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 ingesta de alimentos.

Embarazo y lactancia

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

Use un preservativo en sus relaciones sexuales. El Dutasterida 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.

¿Qué dosis debe utilizar?

La dosis usual es de una cápsula una vez al día, 30 minutos después de la ingesta de alimentos.

¿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.

No interrumpa el tratamiento de Linus Duo® sin asesoramiento

No interrumpa el tratamiento con Linus Duo®, 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 alérgicos pueden incluir, erupción y prurito, si experimenta cualquiera de éstos síntomas debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico y debe 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.**
- **Náuseas, Vómitos.**
- **Diarrea o Estreñimiento.**
- **Debilidad o cansancio.**
- **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).**

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 Gutiérrez. 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 0800-333-3532.

5. Conservación de Linus Duo®

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C en su envase original. Una vez abierto el frasco consumir dentro de un período de 90 días. En El Salvador almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase original.

6. Información adicional

Composición de Linus Duo®

Los principios activos son Dutasterida y Tamsulosina Clorhidrato. Cada cápsula dura de Linus Duo® contiene: Tamsulosina Clorhidrato 0,4 mg y Dutasterida 0,5 mg.

Excipientes: óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, gelatina, glicerol monocapril caprato, butilhidroxitolueno, glicerol, lecitina de soja, triglicéridos de cadena media, copolímero ácido metacrílico y acrilato de etilo (1-1), celulosa microcristalina, sebacato de dibutilo, polisorbato 80 (Tween 80), sílice coloidal anhidra, estearato de calcio, goma gellam, propilenglicol, solución amoniacal, hidróxido de potasio. Este medicamento es Libre de Gluten.

Presentación

Envases conteniendo 30 cápsulas duras.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 59.151.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en Calle La Vallina, s/n Polígono Industrial Navatejera 24008

Navatejera, León – España.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Junio/2020



Elea