

# Dutamsina<sup>®</sup>

## Dutasteride 0,5 mg

### Comprimidos

#### Vía Oral

Se han recuperado pequeñas cantidades de dutasteride del semen de sujetos que recibían 0,5 mg de dutasteride por día. En base a estudios realizados en animales, es improbable que un feto masculino sea afectado de manera adversa si su madre se expone al semen de un paciente tratado con dutasteride (cuyo riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo). Sin embargo, como ocurre con todos los inhibidores de 5- $\alpha$ -reductasa, cuando la pareja de un paciente está, o potencialmente podría estar embarazada, se recomienda que el paciente evite la exposición de su pareja al semen mediante el uso de un preservativo.

**Lactancia:**

Se desconoce si dutasteride se excreta en la leche materna. Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias: En base a las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de dutasteride, el tratamiento no debería interferir con la capacidad de conducir u operar maquinarias.

**INTERACCIONES:**Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de dutasteride:Uso con inhibidores de CYP3A4 y/o P-glicoproteína:

Dutasteride es extensamente metabolizado. Los estudios in vitro indican que este metabolismo es catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se han realizado estudios formales de interacción con potentes inhibidores del CYP3A4. Sin embargo, en un estudio de farmacocinética poblacional, las concentraciones séricas de dutasteride fueron en promedio 1,6 a 1,8 veces mayores, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concurrentemente con verapamil o diltiazem (inhibidores moderados de CYP3A4 e inhibidores de P-glicoproteína) que en otros pacientes. La combinación prolongada de Dutasteride con fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 (por ej.: Ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol, administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones séricas de dutasteride. La inhibición adicional de la 5- $\alpha$ -reductasa a una exposición aumentada de dutasteride no es probable. Sin embargo, puede considerarse una reducción de la frecuencia de dosificación de Dutasteride si se observan efectos colaterales. Debe observarse que en el caso de inhibición enzimática, la extensa vida media puede prolongarse aún más y puede llevar más de 6 meses de tratamiento concurrente antes de alcanzar un nuevo estado estacionario. La administración de 12 g de colestiramina, una hora antes de una dosis única de 5 mg de dutasteride no afectó la farmacocinética del mismo.

Efectos de dutasteride sobre la farmacocinética de otros fármacos:

Dutasteride no tiene efecto sobre la farmacocinética de warfarina o digoxina. Esto indica que dutasteride no inhibe/induce CYP2C9 o la P-glicoproteína transportadora. Estudios de interacción in vitro indican que dutasteride no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A.

En un estudio pequeño (N=24) de dos semanas de duración en hombres sanos, dutasteride (0,5 mg por día) no tuvo efectos sobre la farmacocinética de tamsulosina o terazosina.

Tampoco hubo evidencia de interacción farmacodinámica en este estudio.

**SOBREDOSIS:**

En estudios en voluntarios se han administrado dosis diarias únicas de dutasteride de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días sin afectar significativamente la seguridad. En estudios clínicos, se han administrado dosis de 5 mg por día a sujetos durante 6 meses sin efectos adversos adicionales a los observados con dosis terapéuticas de 0,5 mg. No hay un antídoto específico para Dutasteride, por lo tanto, en casos de sospecha de sobredosis, debe aplicarse tratamiento sintomático y de soporte según corresponda.

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.

**PRESENTACION:**

Cajas conteniendo 30 comprimidos.

**CONSERVACIÓN**

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

Venta Bajo Receta  
Industria Paraguaya



Elaborado por **Laboratorios Galeno S.A.**

Ruta 1 Km 15,200 - San Lorenzo - Tel/Fax: 583 - 235

D.T.: Q.F. Ma. Rutilla Vargas. - Reg. Prof. N°.: 4.085

Para **Promepar S.A.**

Cap. Rivas Esq. Yvapuryndy, San Lorenzo - Paraguay

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

Reg. Prof. N° 2.837

Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P y B.S.

Cert. N°: 21730-01-EF

313860PRO-000

**FORMULA:**

Cada comprimido contiene:

Dutasteride..... 0,5 mg.  
Excipientes..... c.s.

**MECANISMO DE ACCIÓN:**

Dutasteride reduce los niveles circulantes de la dihidrotestosterona (DHT) inhibiendo las isoenzimas de la 5- $\alpha$ -reductasa, tanto del tipo 1 como del tipo 2, las cuales son responsables de la conversión de la testosterona en 5- $\alpha$ -DHT.

**Efectos sobre DHT/Testosterona:** El efecto de la administración diaria de dutasteride sobre la reducción en la DHT, depende de la dosis y se observa dentro de 1-2 semanas (85% y 90% de reducción, respectivamente).

En pacientes con HPB tratados con 0,5 mg/día de dutasteride, la mediana de reducción en la DHT sérica fue del 94% a 1 año y del 93% a los 2 años y la mediana de aumento en la testosterona sérica fue del 19% tanto 1 como a 2 años.

**Efecto sobre el volumen de la próstata:** Se han detectado reducciones significativas en el volumen de la próstata apenas un mes después del inicio del tratamiento y las reducciones continuaron hasta el mes 24 (p<0,001).

Dutasteride condujo a una reducción promedio del volumen total de la próstata del 23,6% (de 54,9 cc en el nivel basal hasta 42,1 cc) en el mes 12, comparado con una reducción promedio del 0,5% (de 54,0 cc hasta 53,7 cc) en el grupo de placebo. También ocurrieron reducciones significativas (p<0,001) en el volumen de la zona de transición de la próstata apenas un mes después y hasta el mes 24, con una reducción promedio del 17,8% (de 26,8 cc en el nivel basal hasta 21,4 cc) en el grupo de dutasteride comparado con un aumento promedio del 7,9% (de 26,8 cc hasta 27,5 cc) en el grupo placebo en el mes 12. La reducción del volumen de la próstata observado durante los 2 primeros años del tratamiento a doble ciego, se mantuvo durante los 2 años adicionales en los estudios de extensión abiertos. La reducción del tamaño de la próstata conduce a una mejoría de síntomas y una reducción del riesgo de RUA (retención urinaria aguda) y cirugía relacionada con HPB.

**Qmáx (Flujo Urinario Máximo):** El Qmáx promedio basal para los estudios con dutasteride fue de aproximadamente 10 ml/seg (Qmáx normal  $\geq$  15 ml/seg). Luego de uno y dos años de tratamiento, el flujo en el grupo de placebo había mejorado en 0,8 y 0,9 ml/seg respectivamente y 1,7 Y 2,0 ml/seg respectivamente en el grupo de dutasteride.

La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa desde el mes 1 hasta el mes 24.

El aumento observado en el índice del flujo urinario máximo durante los primeros 2 años de tratamiento doble ciego continuó a lo largo de 2 años adicionales en los estudios de extensión abiertos.

**Retención Urinaria Aguda e Intervención Quirúrgica:** Luego de dos años de tratamiento, la incidencia de RUA fue del 4,2% en el grupo de placebo, contra el 1,8% en el grupo dutasteride (57% de reducción del riesgo).

Esta diferencia es estadísticamente significativa e implica que 42 pacientes (IC del 95%: 30-73) requirieron tratamiento durante dos años para evitar un caso de RUA. La incidencia de cirugía relacionada con HPB luego de dos años fue del 4,1% en el grupo placebo y 2,2% en el grupo de dutasteride (49% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa e implica que 51 pacientes (IC del 95%: 33-109) requirieron tratamiento durante dos años para evitar una intervención quirúrgica.

**Distribución del cabello:** El efecto de dutasteride sobre la distribución del cabello no fue formalmente estudiado durante la fase III del programa, sin embargo, los inhibidores de 5- $\alpha$ -reductasa podrían reducir la pérdida de cabello e inducir el crecimiento en sujetos con alopecia androgénica masculina.

**Función de la tiroides:** La función de la tiroides se evaluó en un estudio de un año de duración en hombres sanos.

Los niveles de tiroxina libre fueron estables en el tratamiento con dutasteride pero los niveles de TSH aumentaron levemente (en 0,4 MCIU/ml) comparado con placebo al final de un año de tratamiento. Sin embargo, mientras que los niveles de TSH fueron variables, la mediana de los rangos de TSH (1,4 - 1,9 MCIU/ml) permanecieron dentro de los límites normales (0,5 - 5/6 MCIU/ml). Los niveles de tiroxina libre fueron estables dentro de los rangos normales y similares para el tratamiento con placebo y con dutasteride. Los cambios en TSH no se consideraron clínicamente significativos. En todos los estudios clínicos, no hubo evidencia de que dutasteride afecte en forma adversa la función de la tiroides.

**Neoplasia mamaria:** En los estudios clínicos con dutasteride de 2 años de duración, con 3.374 paciente-años de exposición a dutasteride, al momento del registro en la extensión abierta de 2 años, hubo dos casos de cáncer de mama en los pacientes tratados con dutasteride y 1 caso en un paciente que recibió placebo. Sin embargo, no es clara la relación entre el cáncer de mama y dutasteride.

**Efectos en la fertilidad masculina:** Se evaluaron los efectos resultantes de la administración de 0,5 mg/día de dutasteride sobre las características del semen en voluntarios sanos de 18 a 52 años de edad (n=27 dutasteride, n=23 placebo) a lo largo de 52 semanas de tratamiento y durante 24 semanas de seguimiento posteriores al tratamiento.

A las 52 semanas, el promedio de reducción porcentual basal en el recuento total de espermatozoides, volumen seminal y motilidad de espermatozoides fue de 23%, 26% y 18%, respectivamente, en el grupo tratado con dutasteride, al realizar ajustes con respecto a los cambios observados a partir del nivel basal en el grupo tratado con placebo.

La concentración y la morfología de los espermatozoides permanecieron inalteradas. Una vez transcurridas las 24 semanas de seguimiento, el promedio de cambio porcentual en el recuento total de espermatozoides de los pacientes tratados con dutasteride permaneció un 23% menor que el nivel basal. Los valores promedio de todos los parámetros permanecieron dentro de los intervalos normales en todo momento, por lo que no cumplieron con el criterio predefinido de cambio clínicamente significativo (30%). Dos sujetos pertenecientes al grupo tratado con dutasteride presentaron disminuciones en el recuento de espermatozoides superiores al 90% del valor registrado en el nivel basal a las 52 semanas, con una recuperación parcial en el período de seguimiento de 24 semanas. La posibilidad de reducción de la fertilidad masculina no puede ser descartada.

**Dutasteride en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina:** Dutasteride 0,5 mg/día (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/día (n=1.611) o la combinación de Dutasteride 0,5 mg más tamsulosina 0,4 mg (n=1.610) fueron evaluados en sujetos de sexo masculino con síntomas moderados a severos de HPB que tenían próstata de  $\geq 30$  cc y un valor de PSA dentro del rango de 1,5 - 10 ng/ml en un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado a doble ciego de grupos paralelos. Aproximadamente el 52% de los sujetos tuvieron una exposición previa al tratamiento con inhibidores de la 5-alfa-reductasa o con alfabloqueantes. Los criterios de eficacia primarios durante los 2 primeros años de tratamiento fueron el cambio en el Puntaje Internacional de Síntomas Prostáticos (siglas en inglés: IPSS), índice de flujo urinario máximo (Q<sub>max</sub>) y el volumen de la próstata. El IPSS es un instrumento de 8 ítems basados en el AUA-SI con un cuestionario adicional sobre la calidad de vida.

#### FARMACOCINÉTICA:

**Absorción:** Luego de la administración oral de una dosis única de 0,5 mg de dutasteride, el tiempo para alcanzar el pico de concentración sérica es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 60%. La biodisponibilidad de dutasteride no se ve afectada por los alimentos.

**Distribución:** Dutasteride tiene un extenso volumen de distribución (300 a 500 l) y se une altamente a las proteínas plasmáticas (>99,5%). Luego de la dosis diaria, las concentraciones séricas de dutasteride alcanzan el 65% de la concentración en estado estacionario luego de 1 mes y aproximadamente el 90% luego de 3 meses. Las concentraciones séricas en estado estacionario (C<sub>ss</sub>) de aproximadamente 40 ng/ml se alcanzan luego de 6 meses de administración de 0,5 mg una vez por día. La partición de dutasteride desde el suero al semen promedió el 11,5%.

**Eliminación:** Dutasteride se metaboliza extensamente in vivo. In vitro, se metaboliza por el citocromo P450 3A4 Y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado. Luego de la administración oral de dutasteride 0,5 mg/día hasta el estado estacionario, 1,0% a 15,4% (promedio del 5,4%) de la dosis administrada se excreta como dutasteride intacto en las heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden el 39%, 21%, 7% y 7% del material relacionado con el fármaco y 6 metabolitos menores (menos del 5% de cada uno). Solo trazas de dutasteride intacto (menos del 0,1% de la dosis) se detectan en la orina humana.

La eliminación de dutasteride depende de la dosis y el proceso se describe con dos vías de eliminación paralelas, una que es saturable a concentraciones clínicamente relevantes y una que no es saturable.

En concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/ml), dutasteride se depura rápidamente tanto por las vías de eliminación que dependen de la concentración como por las independientes de la concentración. Las dosis individuales de 5 mg o menos mostraron evidencia de una rápida depuración y una corta vida media de 3 a 9 días.

En concentraciones terapéuticas, luego de dosis repetidas de 0,5 mg/día, la vía de eliminación lineal más lenta es dominante y la vida media es de aproximadamente 3-5 semanas.

#### Poblaciones especiales

**Pacientes ancianos:** La farmacocinética de dutasteride se evaluó en 36 sujetos sanos de sexomasculino entre los 24 y los 87 años de edad luego de la administración de una sola dosis de 5 mg de dutasteride. No se observó influencia significativa de la edad en la exposición a dutasteride pero la vida media fue más corta en los hombres de menos de 50 años de edad. La vida media no fue estadísticamente diferente cuando se comparó el grupo de 50-69 años de edad con el de más de 70 años de edad.

**Insuficiencia renal:** El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasteride no se ha estudiado. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg de dutasteride en estado estacionario se recupera en la orina humana, de modo que no se prevé un incremento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasteride para pacientes con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:** El efecto de la farmacocinética de dutasteride en casos de insuficiencia hepática no se ha estudiado. Dado que dutasteride es extensamente metabolizado, se espera que los niveles plasmáticos de dutasteride sean elevados en estos pacientes y su vida media sea prolongada.

**Datos de seguridad preclínica:** Los estudios de toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad no mostraron ningún riesgo particular para los humanos.

#### INDICACIONES:

Dutasteride SE DEBE ADMINISTRAR EN HOMBRES SOLAMENTE

Tratamiento de síntomas moderados a severos de hiperplasia prostática benigna (HPB).

Reducción en el riesgo de retención urinaria aguda (RUA) y cirugía en pacientes con síntomas moderados a severos de HPB.

En combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia prostática benigna (HPB) reduciendo el tamaño de la próstata, aliviando los síntomas y mejorando el flujo urinario.

#### POSOLOGIA:

Dutasteride puede administrarse solo o en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina (0,4 mg).

Adultos (incluyendo ancianos):

La dosis recomendada de Dutasteride es de un comprimido de 0,5 mg por vía oral una vez por día. Los comprimidos deben tragarse enteros y pueden tomarse con o sin alimentos. Si olvidó de tomar un comprimido durante un día, siga el tratamiento al día siguiente con un comprimido y no tome dos comprimidos. Aunque puede observarse una mejoría en la primera etapa, puede llevar hasta 6 meses antes de lograr una respuesta al tratamiento. No es necesario ajuste de la dosis en los ancianos.

#### CONTRAINDICACIONES:

El uso de Dutasteride está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dutasteride, otros inhibidores de la 5-alfa-reductasa, o a cualquiera de los excipientes.

Dutasteride está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### REACCIONES ADVERSAS:

##### **Dutasteride como monoterapia:**

Aproximadamente el 19% de los 2.167 pacientes que recibieron dutasteride en ensayos controlados con placebo en Fase 111 de 2 años de duración desarrollaron reacciones adversas durante el primer año de tratamiento. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados y ocurrieron en el sistema reproductivo. No hubo cambios evidentes en el perfil de eventos adversos luego de 2 años en estudios abiertos de extensión.

##### **Dutasteride en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina:**

Los datos del año 2 provenientes del estudio CombAT, que comparó dutasteride 0,5 mg (n=1.623) y tamsulosina 0,4 mg (n=1.611) una vez al día solo o combinado (n=1.610) han mostrado que la incidencia de cualquier evento adverso adjudicado por el investigador relacionado a la droga durante el primer y segundo año de tratamiento respectivamente fue de 22% y 5% para el tratamiento combinado de dutasteride/tamsulosina, 14% y 5% para la monoterapia con dutasteride y 13% y 4% para la monoterapia de tamsulosina. La mayor incidencia de eventos adversos en el grupo con el tratamiento combinado en el primer año de tratamiento se debió a la mayor incidencia de trastornos reproductivos, específicamente desórdenes eyaculatorios, observados en este grupo.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

El tratamiento combinado debería prescribirse luego de una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio debido al aumento del potencial riesgo de eventos adversos y después de haber considerado opciones de tratamiento alternativo, incluyendo monoterapias. Debe realizarse examen digital rectal, como también otras evaluaciones para el cáncer de próstata, en paciente con HPB antes de iniciar el tratamiento con Dutasteride y a partir de entonces en forma periódica.

Dutasteride se absorbe a través de la piel, por consiguiente, las mujeres, niños y adolescentes deben evitar el contacto con los comprimidos. Si se tiene contacto con comprimidos el área de contacto debe lavarse inmediatamente con agua y jabón. No se estudió dutasteride en pacientes con enfermedad hepática. Debe tenerse cuidado al administrar Dutasteride a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La concentración sérica de antígeno prostático específico (APE) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. En general, una concentración total de APE en suero superior a 4 ng/ml (Hybritech) requiere evaluación adicional y consideración de biopsia de próstata. Los médicos deben tener conocimiento de que un APE basal de menos de 4 ng/ml en pacientes que toman dutasteride no excluye un diagnóstico de cáncer de próstata. Dutasteride produce una reducción en los niveles de APE en suero de aproximadamente un 50% después de 6 meses en pacientes con HPB, incluso en presencia de cáncer de próstata. Aunque puede haber variación individual, la reducción en el APE de aproximadamente un 50% es previsible ya que se observó incluso en el rango completo de valores de APE basal (1,5 a 10 ng/ml). Por lo tanto, para interpretar un valor aislado de APE en un hombre tratado con dutasteride durante seis meses o más, los valores de APE deben duplicarse para compararlos con los rangos normales de hombres no tratados. Este ajuste conserva la sensibilidad y la especificidad del ensayo de APE y mantiene su capacidad de detectar cáncer de próstata. Cualquier aumento sostenido en los niveles de APE mientras se encuentra en tratamiento con Dutasteride debe evaluarse cuidadosamente, incluyendo la consideración del incumplimiento del tratamiento con Dutasteride. Los niveles totales de APE en suero vuelven a los valores basales dentro de un lapso de seis meses luego de discontinuar el tratamiento. La relación entre el APE libre y total permanece constante incluso bajo la influencia de dutasteride. Si los médicos eligen usar un porcentaje de APE libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en hombres que siguen tratamiento con dutasteride no resulta necesario un ajuste a este valor.

#### RESTRICCIONES DE USO:

**Embarazo y lactancia:** Dutasteride está contraindicado en las mujeres.

Dutasteride se absorbe a través de la piel, por consiguiente, las mujeres embarazadas y lactantes, deben abstenerse de entrar en contacto con el producto

**Fertilidad:** Se ha informado que dutasteride afecta las características del semen (reducción en el recuento de espermatozoides, el volumen seminal y la motilidad de espermatozoides) en hombres sanos. La posibilidad de reducción de la fertilidad masculina no puede ser descartada.

**Embarazo:** Como ocurre con otros inhibidores de 5-alfa-reductasa, Dutasteride inhibe la transformación de testosterona en dihidrotestosterona y puede, si se administra a mujeres embarazadas de fetos varones, inhibir el desarrollo de los genitales externos del feto.