
AVODART
Versión GDSv20/IPIv18

AVODART

Dutasterida

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cápsulas blandas y oblongas de gelatina, de color amarillo opaco y apagado, marcadas con las siglas GX CE2.

AVODART 0,5 mg Cápsulas blandas: Cada cápsula para uso oral contiene 0.5 mg de dutasterida, excipientes cs

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

“Tratamiento y prevención del progreso de la hiperplasia prostática benigna (BPH)”

AVODART trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (BPH, del inglés benign prostatic hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (AUR, del inglés acute urinary retention), y la necesidad de cirugía relacionada con BPH.

“AVODART, administrado en combinación con el alfa-bloqueador tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (BPH) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario”, y reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda (AUR) y la necesidad de cirugía relacionada con BPH (véase Estudios Clínicos).

Dosis y Administración

Forma farmacéutica: cápsulas blandas.

Varones adultos (incluso los de edad avanzada)

Las cápsulas deben deglutirse totalmente, por lo cual no deben masticarse ni abrirse, ya que el contacto con el contenido de la cápsula podría producir irritación de la mucosa bucofaringea.

AVODART puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis recomendada de AVODART consiste en una cápsula (0.5 mg) administrada vía oral una vez al día.

Aunque puede observarse una mejoría en alguna etapa temprana, puede ser necesario realizar un tratamiento de cuando menos 6 meses para evaluar objetivamente si puede obtenerse una respuesta satisfactoria a la terapia.

En el tratamiento de la BPH, AVODART puede administrarse solo o en combinación con el bloqueador alfa tamsulosina (0.4mg).

“Dutasterida: 0,5mg y tamsulosina: 0,4mg/ día “

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la dutasterida. Sin embargo, no se anticipa ajuste alguno en la dosificación de los pacientes con deterioro renal (véase Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida (véanse Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

Contraindicaciones

AVODART se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa-reductasa, o a cualquier componente de la preparación (véase Lista de Excipientes).

El uso de AVODART se contraindica en mujeres y niños (véase Embarazo y Lactancia).

Advertencias y Precauciones

“La respuesta beneficiosa a Dutasterida puede no manifestarse de inmediato, por lo tanto se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con gran volumen residual de orina y/o flujo urinario muy disminuido, por la posibilidad de una uropatía obstructiva”.

“Antes de iniciar el tratamiento se debe descartar cáncer de próstata”

Cáncer de próstata

En un estudio de 4 años con más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un PSA basal entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio REDUCE), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Hubo una incidencia más alta de Gleason 8 a 10 de cánceres de próstata en el grupo AVODART (n=29, 0.9%) comparado con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No hubo una incidencia aumentada de Gleason 5-6 ó 7-10 de cánceres de próstata. No se ha establecido que haya una relación causal entre AVODART y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desequilibrio numérico. Hombres tomando AVODART deben ser evaluados regularmente para el riesgo de cáncer de próstata incluyendo determinación de PSA.

En un estudio de seguimiento adicional de 2 años con los pacientes originales del estudio dutasterida de quimioprevención (REDUCE), se diagnosticó un índice bajo de nuevos casos de cáncer de próstata (dutasterida [n=14, 1.2%] y placebo [n=7, 0.7%]), sin que se identificaran nuevos casos de cánceres de próstata Gleason 8–10.

En un estudio de seguimiento a largo plazo (hasta 18 años) de quimioprevención de otro 5-ARI (finasterida) no mostró diferencia estadísticamente significativa entre finasterida y placebo en las tasas de sobrevida global (HR 1.02, 95% IC 0.97-1.08) o de sobrevida después de los diagnósticos de cáncer de próstata (HR 1.01, 95% IC 0.85-1.20).

Antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés)

“El uso de este producto puede ocasionar alteraciones en las concentraciones séricas del Antígeno Prostático Específico”

La concentración del antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante en el proceso de selección para detectar cáncer de próstata

AVODART causa una disminución en los niveles medios de PSA sérico, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento

Los pacientes que reciben tratamiento con AVODART deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con AVODART. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con AVODART podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata o una falta de cumplimiento de la terapia con AVODART, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres

que no toman algún inhibidor de la 5-ARI. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando AVODART, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con AVODART no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Los niveles totales de PSA sérico retornan a la línea basal dentro de un plazo de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento.

La relación entre el PSA total y libre permanece constante bajo la influencia de AVODART. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata, en varones sometidos a terapia con AVODART, no es necesario realizar un ajuste en su valor.

Los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con AVODART y periódicamente en lo sucesivo.

Eventos adversos cardiovasculares

En dos estudios clínicos de 4 años, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, insuficiencia cardiaca principalmente e insuficiencia cardiaca congestiva) fue más alto entre sujetos tomando la combinación de AVODART y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que entre sujetos no tomando la combinación. En esos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue bajo ($\leq 1\%$) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio en la incidencia global de eventos adversos cardiovasculares en ninguno de los estudios. No se ha establecido que haya relación causal entre AVODART (sólo o en combinación con un bloqueador alfa) e insuficiencia cardiaca (ver Estudios Clínicos).

En un meta-análisis de 12 estudios clínicos randomizados, controlados con placebo o con un comparador, (n=18,802) que evaluó los riesgos de desarrollar eventos adversos cardiovasculares por el uso de AVODART (en comparación con los controles), no se encontró un aumento consistente estadísticamente significativo en el riesgo de insuficiencia cardiaca (RR 1.05; 95% IC 0.71, 1.57), de infarto agudo del miocardio (RR 1.00; 95% IC 0.77, 1.30) o de ictus (RR 1.20; 95% IC 0.88, 1.64).

Cáncer de mama

Ha habido raros reportes de cáncer de mama en hombres tomando AVODART en estudios clínicos y durante el período de post-mercado. Sin embargo, estudios epidemiológicos no demostraron aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de 5-ARIs (véase Estudios Clínicos). Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón.

Cápsulas que presenten derrames

Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que mujeres y niños deben evitar el contacto con cápsulas que presenten derrames. Si hubiera contacto con cápsulas con fuga, el área debe ser lavada inmediatamente con jabón y agua (véase Embarazo y Lactancia).

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida no ha sido estudiada. Debido a que dutasterida es extensamente metabolizado y tiene una vida media de tres a cinco semanas, debe tenerse precaución en la administración de dutasterida a pacientes con enfermedad hepática (véase Dosis y Administración y Farmacocinética).

Interacciones

Estudios in vitro sobre el metabolismo del fármaco demuestran que la dutasterida se metaboliza por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 humano. Por tanto, las concentraciones de dutasterida en la sangre pueden aumentar en presencia de inhibidores del CYP3A4.

Los datos de la Fase II mostraron una disminución en la depuración de la dutasterida cuando se coadministró con los inhibidores de CYP3A4, verapamil (37%) y diltiazem (44%). En contraste, no se observó reducción alguna en la depuración cuando se coadministró amlodipina, otro antagonista del canal del calcio, con dutasterida. Es improbable que la disminución en la depuración y el aumento subsiguiente en la exposición a la dutasterida, en presencia de inhibidores del CYP3A4, sean clínicamente significativas, debido al amplio margen de seguridad (los pacientes han recibido hasta 10 veces la dosis recomendada, por hasta seis meses); por tanto no es necesario realizar algún ajuste en la dosis.

In vitro, la dutasterida no se metaboliza por las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP2D6 del citocromo P450 humano.

La dutasterida no inhibe las enzimas metabolizantes de fármacos del citocromo P450 humano in vitro, ni induce las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A del citocromo P450 en ratas y perros in vivo.

Estudios in vitro demuestran que la dutasterida no desplaza a la warfarina, diazepam, acenocumamol, fenprocumón, o fenitoína, de la proteína del plasma, ni estos compuestos modelos desplazan a la dutasterida. Entre los compuestos sometidos a pruebas de interacciones medicamentosas en el ser humano se incluyen la tamsulosina, terazosina, warfarina, digoxina y colestiramina, y no se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente significativas.

Aunque no se realizaron estudios específicos de interacción con otros compuestos, aproximadamente el 90% de los sujetos reclutados en estudios amplios de Fase III, que recibieron dutasterida, se encontraban tomando otros medicamentos en forma concomitante. En las pruebas clínicas no se observaron interacciones adversas clínicamente significativas, cuando se coadministró dutasterida con antihipertensivos, agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), agentes bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores del canal del calcio, corticosteroides, diuréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), inhibidores tipo V de la fosfodiesterasa y antibióticos del grupo de las quinolonas.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

En voluntarios normales de 18 a 52 años de edad (n=27 dutasterida, n=23 placebo), se evaluaron los efectos resultantes de la administración de 0.5 mg/día de dutasterida sobre las características del líquido seminal, 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 inicial en el recuento total de espermatozoides, volumen seminal y motilidad de espermatozoides fue de 23%, 26% y 18%, respectivamente, en el grupo tratado con dutasterida, al realizar ajustes con respecto a los cambios observados a partir de la línea 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 dutasterida siguió siendo 23% menor que el de la línea basal. Mientras que los valores promedio de todos los parámetros seminales 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 dutasterida presentaron disminuciones en el recuento de espermatozoides superiores al 90% del valor registrado en la línea basal a las 52 semanas, con una recuperación parcial en el período de seguimiento consistente en 24 semanas. Se desconoce la importancia clínica del efecto de la dutasterida sobre las características seminales vinculadas con la fertilidad de cada paciente.

Embarazo

La dutasterida se contraindica para usarse en mujeres. La dutasterida no ha sido estudiada en mujeres, debido a que los datos preclínicos sugieren que la supresión de los niveles circulantes de dihidrotestosterona es capaz de inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos en fetos masculinos de mujeres expuestas a dutasterida.

Lactancia

Se desconoce si la dutasterida se excreta en la leche materna.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Máquinas

Con base en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la dutasterida, no se esperaría que el tratamiento con este fármaco interfiriera con la capacidad de conducir u operar maquinaria.

Efectos Adversos

“Impotencia sexual, líbido alterada y ginecomastia”.

Datos de Pruebas Clínicas

Monoterapia con AVODART en BPH

Los siguientes efectos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador (con una incidencia $\geq 1\%$), han sido comunicados con mayor frecuencia en los tres estudios de Fase III, controlados con placebo, donde el tratamiento con AVODART se comparó con placebo:

Efecto adverso	Incidencia durante el año 1 de tratamiento		Incidencia durante el año 2 de tratamiento	
	Placebo (n=2158)	AVODART (n=2167)	Placebo (n=1736)	AVODART (n=1744)
Disfunción Eréctil*	3%	6%	1%	2%
Alteración (disminución) de la líbido*	2%	4%	<1%	<1%
Trastornos de la eyaculación *	<1%	2%	<1%	<1%
Trastornos mamarios +	<1%	1%	<1%	1%

* Estos eventos adversos de tipo sexual están asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la discontinuación del tratamiento. Se desconoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.
+ incluye hipersensibilidad e ingurgitación mamarías

No hubo ningún cambio aparente en el perfil de efectos adversos durante un período de 2 años adicionales en estudios abiertos de extensión.

Terapia de Combinación con AVODART y Tamsulosina en BPH

Los siguientes efectos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador, (con una tasa de incidencia acumulada mayor o igual a 1%) han sido notificados en el Estudio CombAT (Combinación de AVODART y Tamsulosina), el cual consistió en comparar 0.5mg de AVODART y 0.4mg de tamsulosina, administrados una vez al día durante cuatro años, ya sea en combinación o como monoterapia.

Evento Adverso	Incidencia durante el periodo de tratamiento			
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4
Combinación ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
Dutasterida	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
Tamsulosina	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Disfunción Eréctil b				
Combinación ^a	6%	2%	<1%	<1%
Dutasterida	5%	2%	<1%	<1%
Tamsulosina	3%	1%	<1%	1%
Alteración (disminución) de la líbido b				
Combinación ^a	5%	<1%	<1%	0%
Dutasterida	4%	1%	<1%	0%
Tamsulosina	2%	<1%	<1%	<1%
Trastornos eyaculatorios b				
Combinación ^a	9%	1%	<1%	<1%
Dutasterida	1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosina	3%	<1%	<1%	<1%
Trastornos mamarios c				
Combinación ^a	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasterida	2%	1%	<1%	<1%
Tamsulosina	<1%	<1%	<1%	0%
Mareos				
Combinación ^a	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasterida	<1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosina	1%	<1%	<1%	0%

a Combinación = dutasterida 0.5 mg una vez al día más tamsulosina 0.4 mg una vez al día.
b Estos eventos adversos de tipo sexual están asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la discontinuación del tratamiento. Se desconoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.
c Incluye hipersensibilidad e ingurgitación mamarías.

Datos Posteriores a la Comercialización

Más adelante se listan, por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia, los efectos adversos relacionados con el medicamento. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de comunicaciones aisladas. Las categorías de frecuencia, determinadas por datos posteriores a la comercialización, se refieren a tasas comunicadas más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: Reacciones alérgicas, que incluyen exantema, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Alteraciones psiquiátricas

Muy raro: estado de ánimo depresivo
Raros: Alopecia (pérdida de vello corporal, principalmente), Hipertrichosis Alteraciones del aparato reproductor y de la mama
Muy raros: olor testicular e hinchazón testicular

Sobredosis

En estudios realizados en voluntarios, se han administrado dosis simples de dutasterida, de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) por 7 días, sin que haya preocupaciones significativas en cuanto a seguridad. En las pruebas clínicas los pacientes han recibido dosis diarias de 5 mg, durante 6 meses, sin efectos adversos adicionales a los observados con la dosis terapéutica de 0.5 mg.

No existe algún antídoto específico para la dutasterida; por tanto, en casos de sospecha de sobredosificación debe proporcionarse un tratamiento sintomático y de soporte, según sea apropiado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

La dutasterida es un inhibidor doble de la 5 α -reductasa. Inhibe tanto a la isoenzima tipo 1 como a la tipo 2 de la 5 α -reductasa, las cuales son responsables de la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona (DHT). La DHT es el andrógeno principalmente responsable de la hiperplasia del tejido glandular prostático.

Efectos sobre la DHT/Testosterona

El efecto máximo que exhiben las dosis diarias de AVODART sobre la reducción de la DHT, depende de la dosis y se observa dentro de un período de 1 a 2 semanas. Después de 1 semana y 2 semanas de administración de dosis diarias de 0.5 mg de AVODART, las concentraciones medias de DHT en el suero se redujeron en un 85% y 90%, respectivamente.

En los pacientes con BPH, tratados con 0.5 mg de dutasterida al día, la disminución mediana de DHT fue de 94% a 1 año, y de 93% a 2 años; asimismo, el aumento mediano de testosterona en el suero fue de 19% tanto en el año 1 como en el año 2. Esta es una consecuencia esperada de la inhibición de la 5 α -reductasa, la cual no dio lugar a efectos adversos conocidos.

Farmacocinética

Absorción

La dutasterida se administra vía oral en solución, como una cápsula de gelatina blanda. Después de la administración de una dosis simple de 0.5 mg, se producen concentraciones máximas de dutasterida en el suero dentro de un lapso de 1 a 3 horas.

La biodisponibilidad absoluta en el hombre es de aproximadamente 60%, en relación con una infusión intravenosa de 2 horas. La biodisponibilidad de la dutasterida no se ve afectada por los alimentos.

Distribución

Los datos farmacocinéticos obtenidos después de dosis orales simples y repetidas, muestran que la dutasterida tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 L). La dutasterida posee un alto grado de fijación a las proteínas plasmáticas (>99.5%).

Después de la dosificación diaria, las concentraciones de dutasterida en el suero alcanzan el 65% de la concentración en estado estacionario, después de 1 mes, y aproximadamente el 90% después de 3 meses. Se alcanzan concentraciones de estado estacionario en el suero (C_{ss}) de aproximadamente 40 nanogramos/mL, después de 6 meses de dosificación de 0.5 mg administrados una vez al día. En forma similar a las del suero, las concentraciones de dutasterida en el semen alcanzaron el estado estacionario a los 6 meses. Después de 52 semanas de terapia, las concentraciones de dutasterida en el semen promediaron 3.4 nanogramos/mL (límites 0.4 a 14 nanogramos/mL). La repartición de dutasterida del suero al semen promedió 11.5%.

Biotransformación

In vitro, la dutasterida se metaboliza a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 humano, a dos metabolitos monohidroxilados menores, pero no se metaboliza por CYP1A2, CY2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 o CYP2D6.

Después de la dosificación a estado estacionario, se han detectado en el suero humano dutasterida inalterada, 3 metabolitos principales (4'-hidroxidutasterida, 1,2- dihidrodutasterida y 6-hidroxidutasterida) y 2 metabolitos menores (6,4'- dihidroxidutasterida y 15-hidroxidutasterida), evaluados por respuesta espectrométrica de masa. En el suero de la rata, se han detectado los cinco metabolitos de la dutasterida del suero humano, aunque no se conoce la estereoquímica de las adiciones de hidroxilo en las posiciones 6 y 15 en los metabolitos del ser humano y de la rata.

Eliminación

La dutasterida se metaboliza ampliamente. Después de la dosificación oral de 0.5 mg/día de dutasterida, a estado estacionario en seres humanos, de un 1.0% a un 15.4% (media de 5.4%) de la dosis administrada se excreta como dutasterida en las heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales, constituyendo cada uno 39%, 21%, 7% y 7% del material relacionado con el fármaco, así como 6 metabolitos menores (menos de un 5% cada uno).

En la orina humana sólo se detectan rastros de dutasterida inalterada (menos de 0.1% de la dosis).

A concentraciones terapéuticas, la vida media terminal de la dutasterida es de 3 a 5 semanas.

Las concentraciones séricas permanecen detectables (mayores de 0.1 ng/mL) por un período de hasta 4 a 6 meses después de la suspensión del tratamiento.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de la dutasterida puede describirse como un proceso de absorción de primer orden y dos vías de eliminación paralelas, una saturable (dependiente de la concentración) y una no saturable (independiente de la concentración).

A concentraciones bajas en el suero (menos de 3 nanogramos/mL), la dutasterida se depura rápidamente por ambas vías de eliminación, en forma dependiente de la concentración e independiente de la misma. Las dosis simples de 5 mg, o menores, mostraron indicios de una depuración rápida y una vida media corta de 3 a 9 días.

A concentraciones séricas superiores a 3 nanogramos/mL, la dutasterida se depura lentamente (0.35 a 0.58 L/h), principalmente por eliminación lineal no saturable, con una vida media terminal de 3 a 5 semanas. A concentraciones terapéuticas, después de la administración de dosis repetidas de 0.5 mg/día, la depuración más lenta es la que domina, y la depuración total es lineal e independiente de la concentración.

Personas de edad avanzada

Se realizó una evaluación de la farmacocinética y farmacodinamia de la dutasterida en 36 varones sanos, de 24 a 87 años de edad, después de la administración de una dosis simple de 5 mg de dutasterida. La exposición a la dutasterida, representada por valores de ABC y $C_{máx}$, no fue estadísticamente diferente cuando se compararon grupos de edad.

La vida media no fue estadísticamente distinta al comparar el grupo de 50 a 69 años de edad con el grupo de pacientes mayores de 70 años, que constituye la edad de la mayoría de los hombres con BPH. Entre los grupos de edad, no se observaron diferencias en el efecto del fármaco a través de la medición de la reducción de DHT. Los resultados indicaron que no es necesario realizar ajuste alguno en la dosis de dutasterida con base en la edad.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la dutasterida. Sin embargo, menos del 0.1% de una dosis de 0.5 mg de dutasterida de estado estacionario se recupera en la orina humana, por lo cual no se anticipa ajuste alguno en la dosificación de los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. (véase Advertencias y Precauciones).

Estudios Clínicos

Monoterapia con AVODART para BPH

Se evaluó una dosis de 0.5 mg/día de dutasterida, o placebo, en 4325 varones con próstatas aumentadas de tamaño (mayores de 30 cc), en tres estudios multicéntricos de eficacia primaria, doblemente ciegos, controlados con placebo y de 2 años de duración.

En hombres con BPH, AVODART trata y previene la progresión de la enfermedad al reducir el riesgo, tanto de retención urinaria aguda (AUR) como de necesidad de intervención quirúrgica (SI), y proporcionando una mejoría estadísticamente significativa en los síntomas de las vías urinarias inferiores (LUTS, del inglés lower urinary tract symptoms), en la velocidad máxima de flujo urinario (Qmáx) y en el volumen prostático, en relación con el placebo. Estas mejorías en LUTS, Qmáx y volumen prostático fueron evidentes una vez transcurridos 24 meses, y los LUTS y Qmáx continuaron mejorando durante 2 años adicionales en estudios abiertos de extensión. Además, las reducciones en el volumen prostático se sostuvieron por 2 años adicionales en estudios abiertos de extensión.

Terapia de combinación con AVODART y tamsulosina para BPH

En un estudio multicéntrico, doble ciego, y realizado en grupos paralelos durante 4 años, se evaluó la administración de 0.5mg/día de AVODART, 0.4mg/día de tamsulosina, o la combinación de 0.5mg de AVODART más 0.4mg de tamsulosina, en 4844 sujetos varones que presentaban próstatas agrandadas (mayores o iguales a 30cc). El criterio principal de valoración a los 2 años de tratamiento fue el nivel de mejoría, con respecto a la línea basal, en la calificación internacional de síntomas prostáticos (IPSS, del inglés international prostate symptom score).

Después de 2 años de tratamiento, la terapia de combinación demostró una mejoría media ajustada estadísticamente significativa, en las calificaciones de síntomas con respecto a la línea basal, de -6.2 unidades. Las mejorías medias ajustadas en las calificaciones de síntomas, observadas con las terapias individuales, fueron de -4.9 unidades para AVODART y de -4.3 unidades para la tamsulosina. La mejoría media ajustada en la velocidad de flujo con respecto a la línea basal fue de 2.4 ml/seg para la combinación, 1.9 ml/seg para AVODART y 0.9 ml/seg para la tamsulosina. La mejoría media ajustada en el Índice de Impacto de la BPH (BII), con respecto a la línea basal, fue de -2.1 unidades para la combinación, -1.7 para AVODART y -1.5 para la tamsulosina.

La reducción en el volumen total de la próstata y el volumen de la zona de transición, después de 2 años de tratamiento, fue estadísticamente significativo para la terapia de combinación, en comparación con la monoterapia con tamsulosina.

El criterio primario de valoración de eficacia a los 4 años de tratamiento fue el tiempo hasta el primer evento de AUR o cirugía relacionada con BPH. Después de 4 años de tratamiento, la terapia combinada redujo de una manera estadísticamente significativa el riesgo de desarrollar AUR o necesitar una cirugía relacionada con el BPH (reducción de 65.8% en el riesgo, $p < 0.001$ [IC de 95% 54.7% a 74.1%]), en comparación con la monoterapia con tamsulosina. La incidencia de AUR o cirugía relacionada con el BPH hacia el año 4 fue de 4.2% para la terapia combinada y de 11.9% para la tamsulosina ($p < 0.001$). En comparación con la monoterapia con AVODART, la terapia combinada redujo el riesgo de desarrollar AUR o necesitar una cirugía relacionada con el BPH en 19.6%; la diferencia observada entre los grupos de tratamiento no fue significativa ($p = 0.18$ [IC de 95% -10.9% a 41.7%]). La incidencia de AUR o cirugía relacionada con BPH hacia el año 4 fue de 4.2% para la terapia de combinación y de 5.2% para AVODART.

La progresión clínica se definió como un término compuesto de empeoramiento de los síntomas, (IPSS), eventos de AUR relacionados con BPH, incontinencia, UTI e insuficiencia renal. La terapia combinada estuvo asociada con una disminución estadísticamente significativa en la tasa de progresión clínica, en comparación con la tamsulosina ($p < 0.001$, reducción del riesgo de 44.1% [IC de 95%: 33.6% a 53.0%]), después de 4 años. Las tasas de progresión clínica para la terapia de combinación, la tamsulosina y AVODART fueron: 12.6%, 21.5% y 17.8%, respectivamente.

Del año 2 al año 4, se mantuvo la media ajustada de la mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones de los síntomas (IPSS), con respecto a la línea basal. A los 4 años, las medias ajustadas de las mejorías observadas en las puntuaciones de los síntomas fueron de -6.3 unidades para la terapia combinada, -5.3 unidades para la monoterapia con AVODART y -3.8 unidades para la monoterapia con tamsulosina.

Después de 4 años de tratamiento, la media ajustada de la mejoría en la velocidad de flujo (Qmax), con respecto a la línea basal, fue de 2.4 ml/seg para la terapia combinada, 2.0 ml/seg para la monoterapia con AVODART y 0.7 ml/seg para la monoterapia con tamsulosina. En comparación con la tamsulosina, la media ajustada de la mejoría en la Qmax con respecto a la línea basal fue mayor (de una manera estadísticamente significativa) con la terapia combinada en cada evaluación semestral, del mes 6 al mes 48 ($p < 0.001$). En comparación con AVODART, la media ajustada de la mejoría en la Qmax con respecto a la línea basal no difirió de una manera estadísticamente significativa con aquella observada con la terapia de combinación ($p = 0.050$ en el Mes 48).

La terapia de combinación fue significativamente superior ($p < 0.001$) a la monoterapia con tamsulosina y a la monoterapia con AVODART, en cuanto a la mejoría en los parámetros de desenlaces de salud BII y el Estado de Salud relacionado con el BPH (BHS, del inglés BPH-related Health Status) a los 4 años. La media ajustada de la mejoría en los BII con respecto a la línea basal fue de -2.2 unidades para la combinación,

-1.8 para AVODART y -1.2 para la tamsulosina. La media ajustada de la mejoría en el BHS con respecto a la línea basal fue de -1.5 unidades para la combinación, -1.3 para AVODART y -1.1 para la tamsulosina.

Después de 4 años de tratamiento, la reducción en el volumen total de la próstata y el volumen de la zona de transición fue estadísticamente significativa para la terapia de combinación, en comparación con la monoterapia con tamsulosina sola.

Insuficiencia cardiaca

En un estudio de 4 años de comparación de AVODART co-administrado con tamsulosina y dutasterida o monoterapia de tamsulosina en hombres con BPH (el estudio CombAT), la incidencia del término compuesto de insuficiencia cardiaca en el grupo de combinación (14/1610, 0.9%) fue mayor que en el grupo de monoterapia: AVODART, 4/1623 (0.2%) y tamsulosina, 10/1611, (0.6%). El valor estimado de riesgo relativo para el tiempo al primer evento de insuficiencia cardiaca fue de 3.57 [IC de 95% 1.17, 10.8], para el tratamiento de combinación comparado con la monoterapia con AVODART, y de 1.36 [IC de 95% 0.61, 3.07] comparado con la monoterapia con tamsulosina.

En un estudio de **quimioprevención comparativo** de 4 años de placebo y AVODART en 8231 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y PSA basal de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio REDUCE), se observó una incidencia más alta del término compuesto insuficiencia cardiaca en sujetos que estaban tomando AVODART (30/4105, 0.7%) versus placebo (16/4126, 0.4%), para una estimación del riesgo relativo del tiempo hasta el primer evento de insuficiencia cardiaca de 1.91 [95% CI 1.04, 3.50]. En un análisis post-hoc de uso concomitante de bloqueadores alfa, se observó una incidencia más alta del término compuesto insuficiencia cardiaca

en sujetos que estaban tomando AVODART y bloqueadores alfa de manera concomitante (12/1152, 1.0%), en comparación con los sujetos que no estaban tomando AVODART y bloqueadores alfa de manera concomitante: AVODART sin bloqueador alfa (18/2953, 0.6%), placebo y bloqueador alfa (1/1399, <0.1%), placebo sin bloqueador alfa (15/2727, 0.6%). No se ha establecido una relación causal entre AVODART (solo o en combinación con un bloqueador alfa) e insuficiencia cardiaca (ver Advertencias y Precauciones).

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

En un estudio de 4 años de tumores de placebo y AVODART en 8231 hombres de 50 a 75, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y PSA basal de entre

2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio REDUCE), 6,706 sujetos tuvieron datos disponibles de biopsias por punción con aguja para análisis, a fin de determinar las Puntuaciones de Gleason. Existieron 1517 sujetos diagnosticados con cáncer de próstata en el estudio. En ambos grupos de tratamiento, la mayoría de los cánceres de próstata detectables mediante biopsia fueron diagnosticados como de bajo grado (Gleason 5-6). Hubo no hubo diferencia alguna en la incidencia de los tipos de cáncer 7-10 según Gleason ($p = 0.81$).

Hubo una incidencia más alta de tipos de cáncer de próstata 8-10 según Gleason en el grupo tratado con AVODART ($n = 29$, 0.9%), en comparación con el grupo placebo ($n = 19$, 0.6%) ($p = 0.15$). En los Años 1-2, el número de sujetos con tipos de cáncer 8-10 según Gleason fue similar en el grupo tratado con AVODART ($n = 17$, 0.5%) y en el grupo placebo ($n = 18$, 0.5%). En los Años 3-4, se diagnosticaron más casos de cáncer tipo 8-10 según Gleason en el grupo tratado con AVODART ($n = 12$, 0.5%), en comparación con el grupo placebo (1, <0.1%) ($p = 0.0035$). No existen datos disponibles acerca del efecto de AVODART después de 4 años en hombres con riesgo de cáncer de próstata. El porcentaje de sujetos con un diagnóstico de cáncer 8-10 según Gleason fue consistente a lo largo de los periodos del estudio (Años 1-2 y Años 3-4) en el grupo tratado con AVODART (0.5% en cada periodo de tiempo), mientras que en el grupo placebo, el porcentaje de sujetos con un diagnóstico de cáncer 8-10 según Gleason fue más bajo durante los Años 3-4 que en los Años 1-2 (<0.1% frente a 0.5%, respectivamente). En un estudio de BPH de 4 años de duración (CombAT), donde no se practicaron biopsias obligatorias por el protocolo y todos los diagnósticos de cáncer de próstata estuvieron sustentados en biopsias por causa específica, las tasas de cáncer Gleason 8-10 fueron de ($n = 8$, 0.5%) para AVODART, ($n = 11$, 0.7%) para tamsulosina y ($n = 5$, 0.3%) para el tratamiento (véase Advertencias y Precauciones).

Los resultados de un estudio epidemiológico, basado en la población ($n = 174,895$) en centros sanitarios de la comunidad mostró que el uso de 5-ARIs para tratar BPH/LUTS no está asociado a un aumento del riesgo en la mortalidad por cáncer de próstata (cociente de riesgo ajustado para riesgos en competencia: 0.85, 95% IC 0.72, 1.01) comparado con el uso de alfa bloqueadores. Se reportaron resultados similares en un estudio epidemiológico ($n = 13,892$) de hombres con cáncer de próstata en UK (cociente de riesgo ajustado para mortalidad por cáncer de próstata para usuarios de 5-ARI versus no usuarios: 0.86; 95% IC 0.69, 1.06). Un estudio de cohortes prospectivo, el Estudio de Seguimiento de los Profesionales de la Salud ($n = 38,058$), también mostró que el uso de 5-ARI no estaba asociado con cáncer de próstata fatal (HR ajustado: 0.99; 95% IC 0.58, 1.69).

Efectos en el antígeno prostático específico (PSA) y detección de cáncer de próstata

En el estudio REDUCE, pacientes con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y PSA basal de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL, el tratamiento con AVODART ocasionó una disminución en las concentraciones séricas medias de PSA en aproximadamente 50% después de tratamiento con una gran variabilidad (desviación estándar de 30%) entre los pacientes. La supresión de PSA observada a los seis meses fue similar en los hombres que desarrollaron o no desarrollaron cáncer de próstata detectable mediante biopsia durante el estudio (véase Advertencias y Precauciones).

Incidencia de cáncer de mama

En estudios clínicos realizados con monoterapia para el tratamiento de la BPH, los cuales brindaron 3374 años-paciente de exposición a AVODART, hubo 2 casos de cáncer de mama en **hombres** reportados en los pacientes tratados con AVODART; uno después de 10 semanas de tratamiento y el otro después de 11 meses de tratamiento, así como 1 caso en un paciente que recibió placebo. En estudios clínicos subsiguientes para evaluar BPH8231 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y PSA basal de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL, los cuales brindaron 17489 años-paciente de exposición a AVODART y 5027 años-paciente de exposición a la combinación de AVODART y tamsulosina, no hubo casos de **cáncer de mama reportados** en ninguno de los grupos de tratamiento.

Dos estudios epidemiológicos de casos y controles, uno conducido en una base de datos de salud en US ($n = 339$ casos de cáncer de mama y $n = 6,780$ controles) y el otro en una base de datos de salud en UK ($n = 398$ casos de cáncer de mama y $n = 3,930$ controles), no mostró aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de 5-ARIs (véase Advertencias y Precauciones). Los resultados del primer estudio no identificaron una asociación positiva para cáncer de mama en hombres (riesgo relativo por ≥ 1 año de uso antes del diagnóstico de cáncer de mama comparado con < 1 año de uso: 0.70; 95% IC 0.34, 1.45). En el segundo estudio, la proporción de probabilidades estimada para cáncer de mama asociada con el uso de 5-ARIs comparada con no uso fue 1.08; 95% CI 0.62, 1.87).

No se ha establecido la relación existente entre el uso a largo plazo de dutasterida y el desarrollo de cáncer de mama en los hombres.

Información Preclínica

A exposiciones considerablemente superiores a las de la dosis clínica, se observaron efectos reversibles e inespecíficos, relacionados con el sistema nervioso central, en ratas (425 veces) y perros (315 veces).

Otros hallazgos de toxicidad coincidieron con la actividad farmacológica de la inhibición de la 5 alfa-reductasa. En ratas y perros machos, éstos incluyeron efectos sobre los órganos accesorios de la reproducción y, en ratas machos, una disminución reversible de la fertilidad. Se considera que esto no tiene pertinencia clínica, pues no hubo efecto alguno sobre el desarrollo, concentración o movilidad de los espermatozoides. Se notó feminización de los órganos genitales externos en embriones masculinos de ratas hembras y conejas que recibieron dutasterida vía oral. Sin embargo, la administración intravenosa de dutasterida a monas Rhesus preñadas durante el desarrollo embrionario, a dosis de hasta 2010 nanogramos /animal/día, no produjo toxicidad materna o fetal adversa. Esta dosis representa un múltiplo de cuando menos 186 veces (en base a nanogramos /kg) de la dosis diaria máxima potencial en una mujer de 50 kg, como resultado de la exposición a 5 mL de semen (asumiendo una absorción de 100%) de un hombre tratado con dutasterida.

En una amplia gama de pruebas de mutagenicidad, la dutasterida no fue genotóxica.

En un estudio de carcinogenicidad realizado en ratas, hubo un aumento de tumores benignos de células intersticiales en los testículos al administrar una dosis alta (158 veces la exposición clínica). Sin embargo, los mecanismos endocrinos que se cree están implicados en la producción de hiperplasia y adenomas de células intersticiales en la rata, no son pertinentes en los seres humanos. En un estudio de carcinogenicidad realizado en ratones, no hubo efectos clínicamente pertinentes sobre el perfil tumoral.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Lista de Excipientes

Contenido de la cápsula: monodilglicéridos de ácido caprílico/cáprico; hidroxitolueno butilado

Cubierta de la cápsula: gelatina; glicerol; dióxido de titanio (E171, CI 77891); óxido de hierro amarillo (E172, CI 77492); Trilglicéridos de cadena mediana y lecitina, como lubricantes de la cápsula.

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento se detallan en el empaque.

Naturaleza y Contenido del Envase

Blisteres de PVC/PVDC

Incompatibilidades

No aplicable.

Uso y Manejo

La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames (véanse Advertencias y Precauciones, Embarazo y Lactancia). Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, el área expuesta debe lavarse inmediatamente con agua y con jabón.

Presentaciones

AVODART 0,5 mg Cápsulas Blandas E.F. 34.732

Número de versión: GDSv20/IPiv18

Fecha de emisión: 25 Mayo 2022