

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dutasterida Combix 0,5 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 0,5 mg de dutasterida.

Excipiente (s) con efecto conocido:

Cada cápsula blanda contiene 193,07 mg de glicerol, 2,13 mg de parahidroxibenzoato de metilo y 0,032 mg de parahidroxibenzoato de propilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsulas de gelatina blanda oblongas de color amarillo opaco, que contienen un líquido oleoso, transparente e incoloro o de color amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Reducción del riesgo de retención aguda de orina (RAO) y de cirugía en pacientes con síntomas de moderados a graves de HBP. En la sección 5.1 se puede encontrar información sobre los efectos del tratamiento y las poblaciones de pacientes estudiados en los ensayos clínicos.

4.2 Posología y forma de administración

Dutasterida Combix puede administrarse solo o en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina (0,4 mg) (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Posología

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada de Dutasterida Combix es una cápsula (0,5 mg) administrada por vía oral una vez al día. Las cápsulas deben tragarse enteras y no masticarse o abrirse ya que el contacto con el contenido de la cápsula puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea. Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.

Aunque se puede observar una mejoría al principio, se puede tardar hasta 6 meses en alcanzar una respuesta al tratamiento. No es necesario un ajuste de dosis en personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto que puede ejercer la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasterida. No se prevé que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto que pueda ejercer la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida por lo que se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.4 y sección 5.2). La utilización de dutasterida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

4.3 Contraindicaciones

La utilización de Dutasterida Combix está contraindicada en:

- Mujeres, niños y adolescentes (ver sección 4.6).
- Pacientes con hipersensibilidad a dutasterida, a otros inhibidores de la 5- α reductasa, soja, cacahuete o a alguno de los otros excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La terapia de combinación debe prescribirse tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio debido al posible incremento del riesgo de acontecimientos adversos y tras haber tenido en cuenta otras opciones de tratamiento, incluidas las monoterapias (ver sección 4.2).

En un estudio clínico de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (término compuesto de acontecimientos notificados, principalmente como insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mayor entre los pacientes que tomaban la combinación de dutasterida y el alfa-bloqueante tamsulosina, que entre los que no tomaban la combinación. No se ha establecido una relación causal entre dutasterida (solo o en combinación con un alfa-bloqueante) y la insuficiencia cardiaca (ver sección 5.1).

En los pacientes con HBP debe realizarse un tacto rectal así como otros métodos de evaluación de cáncer de próstata antes de iniciar tratamiento con dutasterida y posteriormente de forma periódica.

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 (ver sección 4.6). Si tiene contacto con cápsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón.

Dutasterida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener cuidado en la administración de dutasterida en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.2, 4.3, y 5.2).

La concentración de antígeno prostático específico en suero (PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. Generalmente, una concentración total de PSA en suero mayor que 4 ng/ml (Hybritech) requiere evaluación adicional y considerar la posibilidad de realizar una biopsia de próstata. Los médicos deben conocer que un valor basal de PSA menor que 4 ng/ml en pacientes tratados con dutasterida no excluye un diagnóstico de cáncer de próstata. Dutasterida provoca una disminución de los niveles de PSA en suero de aproximadamente un 50%, después de 6 meses, en pacientes con HBP, incluso en presencia de cáncer de próstata. Aunque puede haber variaciones individuales, la reducción de aproximadamente un 50% 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 durante seis 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 a 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 se debe evaluar cuidadosamente, incluyendo la posibilidad de un incumplimiento del tratamiento con dutasterida.

Los niveles totales de PSA en suero vuelven al estado basal en el plazo de 6 meses desde la suspensión del tratamiento. La razón entre el PSA libre y el total permanece constante incluso bajo influencia de dutasterida. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en hombres en tratamiento con dutasterida, no parece necesario realizar ningún ajuste en su valor.

Advertencias sobre excipiente(s):

Dutasterida puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 sección 4.4.

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de dutasterida

Uso concomitante con CYP3A4 y/o inhibidores de la glucoproteína 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 farmacocinético poblacional, las concentraciones de dutasterida en suero fueron una media de 1,6 a 1,8 veces superior, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados del CYP3A4 e inhibidores de la glucoproteína P) frente a otros pacientes.

La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 (ej., ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones de dutasterida en suero. No es probable que se produzca una inhibición adicional de la 5 α -reductasa durante exposiciones crecientes de dutasterida. Sin embargo, se puede considerar la posibilidad de reducir la frecuencia de dosificación de dutasterida si se observan efectos adversos. Debe tenerse en cuenta que en 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 la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida no afectó a la farmacocinética de dutasterida.

Efectos de Dutasterida en la farmacocinética de otros fármacos

Dutasterida no tiene ningún efecto en la farmacocinética de warfarina o de digoxina. Esto indica que dutasterida no induce/inhibe al CYP2C9 o al transportador de glucoproteína P. Los estudios de interacción *in vitro* indican que dutasterida no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

En un pequeño estudio (N=24) de dos semanas de duración en hombres sanos, dutasterida (0,5 mg) no afectó a la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Además, en este estudio no se observó evidencia de interacción farmacodinámica alguna.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

La utilización de Dutasterida Combix está contraindicada en mujeres.

Fertilidad

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 (ver sección 5.1). No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

Embarazo

Al igual que el resto de los inhibidores de la 5a 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 (ver sección 4.4). Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasterida en el semen de sujetos que recibían 0,5 mg de Dutasterida Combix diarios. Basándose en los estudios en animales, es improbable que un feto masculino se vea afectado negativamente, si su madre se ve expuesta al semen de un paciente tratado con Dutasterida Combix (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo). Sin embargo, como ocurre con todos los inhibidores de la 5a reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo cuando su compañera esté o pueda estar embarazada.

Lactancia

Se desconoce si dutasterida se excreta por leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

De acuerdo con las propiedades farmacodinámicas de dutasterida, no se espera que el tratamiento con dutasterida interfiera con la capacidad para conducir o para utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

DUTASTERIDA EN MONOTERAPIA

Aproximadamente el 19% de los 2.167 pacientes que han recibido dutasterida durante 2 años en los ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, desarrollaron reacciones adversas durante el primer año de tratamiento. La mayoría de estos eventos fueron de leves a moderados y se observaron en el aparato reproductor. No hubo un cambio aparente en el perfil de acontecimientos adversos durante un periodo adicional de 2 años determinado en estudios abiertos de continuación.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas encontradas en ensayos clínicos controlados así como en la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas de los ensayos clínicos a juicio del investigador (con una incidencia igual o superior al 1%) se han notificado con una incidencia superior que en los grupos placebo durante el primer año de tratamiento. Los acontecimientos adversos que han ocurrido tras la comercialización se identificaron a partir de notificaciones espontáneas post-comercialización por lo que la incidencia real es desconocida:

Clasificación de Órganos y Sistema	Reacción adversa	Incidencia en ensayos clínicos	
		Incidencia durante el 1º año de tratamiento (n=2.167)	Incidencia durante el 2º año de tratamiento (n=1.744)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	6,0%	1,7%
	Alteración (disminución) de la libido	3,7%	0,6%
	Trastornos en la eyaculación	1,8%	0,5%

	Trastornos de la mama (incluyendo aumento de tamaño de la mama y/o dolor mamario a la palpación)	1,3%	1,3%
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas entre las que se incluyen erupción, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema	Incidencia estimada de datos post-comercialización	
		Desconocida	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (principalmente pérdida de pelo corporal), hipertrichosis	Poco frecuentes	

DUTASTERIDA EN COMBINACIÓN CON EL ALFA-BLOQUEANTE TAMSULOSINA

Los resultados a 4 años del estudio CombAT, en el que se compara 0,5 mg de dutasterida (n=1.623) y 0,4 mg de tamsulosina (n=1.611) administrados una vez al día, solos y en combinación (n=1.610), han mostrado que la incidencia de cualquier reacción adversa juzgada como tal por el investigador durante el primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento fue respectivamente un 22%, 6%, 4% y 2% para la terapia de combinación dutasterida/tamsulosina, 15%, 6%, 3% y 2% para la monoterapia con dutasterida y un 13%, 5%, 2% y 2% para la monoterapia con tamsulosina. La incidencia mayor de reacciones adversas en el grupo con terapia combinada durante el primer año de tratamiento, fue debida a una incidencia mayor en este grupo de los trastornos del aparato reproductor, específicamente los trastornos en la eyaculación.

Las siguientes reacciones adversas a juicio del investigador se han notificado con una incidencia igual o superior al 1% durante el primer año de tratamiento en el estudio CombAT. La incidencia de estas reacciones durante los cuatro años de tratamiento se muestra en la siguiente tabla:

Clasificación de Órganos por Sistema	Reacción Adversa	Incidencia durante el periodo de tratamiento			
		Año 1	Año 2	Año 3	Año 4
	Combinación ^a (n)	(n=1.610)	(n=1.428)	(n=1.283)	(n=1.200)
	Dutasterida	(n=1.623)	(n=1.464)	(n=1.325)	(n=1.200)
	Tamsulosina	(n=1.611)	(n=1.468)	(n=1.281)	(n=1.112)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama, trastornos psiquiátricos, investigaciones	Impotencia				
	Combinación ^a (n)	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasterida	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosina	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%

	Alteración (disminución) de la libido				
	Combinación ^a (n)	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasterida				
	Tamsulosina	3,8%	1,0%	0,2%	0%
		2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Trastornos en la eyaculación				
	Combinación ^a (n)	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasterida	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosina				
		2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Trastornos de la mama ^b				
	Combinación ^a (n)	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
Dutasterida					
Tamsulosina	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%	
	0,8%	0,4%	0,2%	0%	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo				
	Combinación ^a (n)	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasterida				
	Tamsulosina	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
		1,3%	0,4%	<0,1%	0%

^a Combinación = dutasterida 0,5 mg una vez al día más tamsulosina 0,4 mg una vez al día.

^b Incluye dolor mamario a la palpación y aumento del tamaño de la mama.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En estudios de dutasterida 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la testosterona 5-alfa reductasa.
Código ATC: G04C B02.

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

DUTASTERIDA EN MONOTERAPIA

Efectos sobre DHT/Testosterona:

El efecto de dosis diarias de dutasterida en la reducción de la DHT es dosis dependiente y se observa en un plazo de 1-2 semanas (85% y 90% de reducción, respectivamente).

En pacientes con HBP tratados con 0,5 mg/día de dutasterida, el descenso medio de los niveles de DHT en suero fue del 94% en 1 año y del 93% en 2 años y el aumento de los niveles medios de testosterona en suero fue del 19% en los años 1 y 2.

Efecto sobre el volumen prostático:

Se han detectado reducciones significativas en el volumen prostático a partir del mes desde el inicio del tratamiento y las reducciones han continuado hasta el mes 24 ($p < 0,001$). Dutasterida produjo una reducción media del volumen prostático total de un 23,6% (de 54,9 ml a nivel basal a 42,1 ml) a los 12 meses en comparación con una reducción media de 0,5% (de 54,0 ml a 53,7 ml) en el grupo tratado con placebo. También se han observado reducciones significativas ($p < 0,001$) en el volumen de la zona de transición prostática desde el primer mes hasta el mes 24, con una reducción media en el volumen de la zona de transición prostática en el mes 12 de un 17,8% (de 26,8 ml en el periodo basal a 21,4 ml) en el grupo tratado con dutasterida en comparación con un aumento medio del 7,9% (de 26,8 ml a 27,5 ml) en el grupo tratado con placebo. La reducción del volumen prostático observada durante los 2 primeros años de tratamiento doble ciego se mantuvo durante un periodo adicional de 2 años con estudios abiertos de continuación. La reducción del tamaño de la próstata conduce a una mejoría de síntomas y a una reducción del riesgo de retención aguda de orina y de cirugía relacionada con la HBP.

ESTUDIOS CLÍNICOS:

Se ha estudiado dutasterida 0,5 mg/día o placebo en 4.325 sujetos varones con sintomatología moderada a grave de HBP, con próstatas ≥ 30 ml y valores de PSA entre 1,5 – 10 ng/ml en tres ensayos clínicos de eficacia primaria de 2 años de duración, multicéntricos, multinacionales, controlados con placebo y doble ciego. Después, los estudios continuaron con una extensión abierta hasta 4 años con todos los pacientes que permanecieron en el estudio recibiendo dutasterida a la misma dosis de 0,5 mg. El 37% de los pacientes aleatorizados desde el principio a placebo y el 40% de los pacientes aleatorizados a dutasterida finalizaron el estudio a 4 años. La mayoría (71%) de los 2.340 sujetos en la extensión abierta, completaron los 2 años adicionales del tratamiento abierto.

Las variables de eficacia clínica más importantes fueron el índice de síntomas de la Asociación Urológica Americana (AUA-SI), flujo urinario máximo (Qmax) y la incidencia de retención aguda de orina y de cirugía relacionada con la HBP.

AUA-SI es un cuestionario de siete preguntas sobre síntomas relacionados con la HBP con una puntuación máxima de 35. La puntuación media en el periodo basal fue de 17 puntos aproximadamente. Después de seis meses, uno y dos años de tratamiento el grupo tratado con placebo presentó una mejoría media de 2,5, 2,5 y 2,3 puntos, respectivamente mientras que el grupo tratado con dutasterida mejoró 3,2, 3,8 y 4,5

puntos, respectivamente. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas. La mejoría en AUA-SI observada durante los 2 primeros años de tratamiento doble ciego se mantuvo durante un periodo adicional de 2 años con estudios abiertos de continuación.

Q_{max} (flujo urinario máximo):

En los estudios, el Q_{max} medio en el periodo basal fue 10 ml/s aproximadamente (Q_{max} normal = 15 ml/s). Después de uno y dos años de tratamiento, el flujo en el grupo tratado con placebo había mejorado 0,8 y 0,9 ml/s, respectivamente y 1,7 y 2,0 ml/s, respectivamente en el grupo tratado con dutasterida. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa a partir del mes 1 hasta el mes 24. El incremento del flujo urinario máximo observado durante los 2 primeros años de tratamiento doble ciego se mantuvo durante un periodo adicional de 2 años en estudios abiertos de continuación.

Retención aguda de orina y cirugía

Después de dos años de tratamiento, la incidencia de RAO fue 4,2% en el grupo tratado con placebo frente a 1,8% en el grupo tratado con dutasterida (57% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa y quiere decir que 42 pacientes (95% IC 30-73) necesitan ser tratados durante dos años para evitar un caso de RAO.

La incidencia de cirugía después de dos años fue 4,1% en el grupo tratado con placebo y 2,2% en el grupo tratado con dutasterida (48% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa y quiere decir que 51 pacientes (95% IC 33-109) necesitan ser tratados durante dos años para evitar una intervención quirúrgica.

Distribución del pelo

Durante el programa de fase III no se ha estudiado formalmente el efecto de dutasterida en la distribución del pelo, sin embargo, los inhibidores de la 5 α -reductasa pueden reducir la pérdida de pelo e inducir el crecimiento en sujetos con un patrón masculino de pérdida de pelo (alopecia androgénica masculina).

Función tiroidea

La función tiroidea se ha evaluado en un estudio de un año en hombres sanos. Los niveles de tiroxina libre se mantuvieron estables durante el tratamiento con dutasterida pero los niveles de TSH disminuyeron ligeramente (unos 0,4 MCUI/ml) en comparación con placebo al final del año de tratamiento. Sin embargo, como los niveles de TSH fueron variables, los intervalos medios de TSH (1,4 – 1,9 MCUI/ml) se mantuvieron dentro de los límites normales (0,5 – 5/6 MCUI/ml), los niveles de tiroxina libres se mantuvieron estables dentro del intervalo normal y similares tanto en el grupo placebo como en el tratado con dutasterida, los cambios en los niveles de TSH no se consideraron clínicamente significativos. En los ensayos clínicos no se ha observado evidencia de que dutasterida afecte de manera adversa a la función tiroidea.

Cáncer de mama

En los ensayos clínicos de dos años, que han proporcionado una exposición de dutasterida de 3.374 pacientes año, y en la extensión de 2 años abierta del estudio en el momento del registro, se han notificado dos casos de cáncer de mama en pacientes tratados con dutasterida y un caso en un paciente que recibió placebo.

Sin embargo, la relación entre el tratamiento con dutasterida y el cáncer de mama no está clara.

Efectos sobre la fertilidad masculina

Se han estudiado los efectos de dutasterida 0,5 mg/día en las características del semen en voluntarios sanos con edades comprendidas entre los 18 y los 52 años (dutasterida n=27, placebo n=23) durante 52 semanas

de tratamiento y 24 semanas de seguimiento post-tratamiento. El tratamiento con dutasterida produjo una reducción media del recuento total de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de espermatozoide de un 23%, 26% y 18%, respectivamente en la semana 52 una vez se ajustaron los datos por los cambios en los valores respecto de la situación basal del grupo placebo. Ni la concentración de espermatozoides, ni la morfología del espermatozoide se vieron afectadas. Tras las 24 semanas de seguimiento, la variación media del recuento total de espermatozoides continuó siendo un 23% inferior respecto de la situación basal en el grupo tratado con dutasterida. Los valores medios de todos los parámetros permanecieron dentro de sus márgenes normales durante todo el tratamiento y seguimiento, y no cumplieron los requerimientos predefinidos para considerarse un cambio clínicamente significativo (30%). Sin embargo, en la semana 52, dos pacientes tratados con dutasterida tuvieron un descenso mayor de un 90% en el recuento de espermatozoides con respecto a la situación basal, experimentando una recuperación parcial en la semana 24 de seguimiento. No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

DUTASTERIDA EN COMBINACIÓN CON EL ALFA-BLOQUEANTE TAMSULOSINA

Se ha estudiado dutasterida 0,5 mg/día (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/día (n=1.611) o la combinación de dutasterida 0,5 mg más tamsulosina 0,4 mg (n=1.610) en sujetos varones con sintomatología moderada a grave de HBP, con próstatas = 30 ml y valores de PSA entre 1,5 – 10 ng/ml en un ensayo clínico multicéntrico, multinacional, aleatorizado doble ciego y de grupos paralelos.

Aproximadamente el 53% de los sujetos habían sido tratados previamente con un inhibidor de la 5-alfa reductasa o un alfa-bloqueante. La variable principal de eficacia durante los primeros dos años de tratamiento fue el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS). El IPSS es un cuestionario de 8 preguntas basado en el AUA-SI más una pregunta adicional sobre calidad de vida.

Las variables secundarias de eficacia a los 2 años incluían el flujo máximo urinario (Qmax) y el volumen prostático. La combinación alcanzó significación en el IPSS desde el tercer mes en comparación con dutasterida, y desde el noveno mes en comparación con tamsulosina.

La variable principal de eficacia a los 4 años de tratamiento fue el tiempo hasta el primer episodio de RAO o cirugía relacionada con la HBP. Después de 4 años de tratamiento, la terapia de combinación redujo de manera estadísticamente significativa el riesgo de RAO o cirugía relacionada con la HBP (65,8% de reducción en el riesgo $p < 0,001$ [IC 95%: 54,7% a 74,1%]) en comparación con la monoterapia con tamsulosina. La incidencia de RAO o cirugía relacionada con la HBP en el cuarto año fue del 4,2% para la terapia de combinación y del 11,9% para tamsulosina ($p < 0,001$). En comparación con dutasterida en monoterapia, la terapia de combinación redujo el riesgo de RAO o cirugía relacionada con la HBP en un 19,6% ($p = 0,18$ [IC 95%: -10,9% a 41,7%]). La incidencia de RAO o cirugía relacionada con la HBP en el cuarto año fue de 4,2% para la terapia de combinación y el 5,2% de dutasterida.

Las variables secundarias de eficacia después de 4 años de tratamiento fueron el tiempo hasta la progresión clínica (definida como una combinación de: el deterioro del IPSS por = 4 puntos, los eventos de RAO asociados a HBP, incontinencia, infección del tracto urinario (ITU), e insuficiencia renal) el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS), la tasa máxima del flujo urinario (Qmax) y el volumen prostático. El IPSS es un cuestionario de 8 preguntas basado en el AUA-SI más una pregunta adicional sobre calidad de vida. A continuación se muestran los resultados tras los 4 años de tratamiento:

Parámetro	Tiempo hasta el análisis	Combinación	Dutasterida	Tamsulosina
RAO o cirugía relacionada con la HBP (%)	Incidencia en el mes 48	4,2	5,2	11,9a
Progresión clínica* (%)	Mes 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (unidades)	[Valores basales]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	-6,3	-5,3b	-3,8a

Qmax (ml/s)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volumen prostático (ml)#	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volumen de la zona transicional prostática	[Valores basales](ml) Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Índice de impacto de la HBP (unidades)	[Valores Basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
Pregunta 8 del IPSS (Estado de salud relacionado con la HBP)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Los valores basales son valores medios, y los cambios desde el inicio están ajustados a la media de los cambios.

*La progresión clínica se define como una combinación de: deterioro del IPSS por = 4 puntos, los eventos de RAO asociados a HBP, incontinencia, infección del tracto urinario (ITU), e insuficiencia renal.

Medido en centros seleccionados (13% de los pacientes aleatorizados).

- a. La combinación alcanzó significación ($p < 0,001$) vs. tamsulosina en el mes 48.
- b. La combinación alcanzó significación ($p < 0,001$) vs. dutasterida en el mes 48.

Insuficiencia cardiaca:

En este estudio de 4 años en HBP, la incidencia de insuficiencia cardiaca en el grupo de combinación (14/1.610, 0,9%) fue mayor que en los grupos de monoterapia: dutasterida (4/1.623, 0,2%) y tamsulosina, (10/1.623, 0,6%) (ver sección 4.4).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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.

Distribución

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

Eliminación

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 dosificación oral de dutasterida 0,5 mg/día hasta alcanzar el estado de equilibrio, del 1,0% al 15,4% (media de 5,4%) de la dosis administrada se excretan como dutasterida sin modificar en heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden el 39%, 21%, 7%, y 7% cada uno del material relacionado con el fármaco y de 6 metabolitos secundarios (menos del 5% cada uno). Sólo se detectan trazas de dutasterida sin modificar (menos del 0,1% de la dosis) en orina humana.

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.

Pacientes de edad avanzada

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 5mg 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.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasterida. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg en el estado de equilibrio de dutasterida se recupera en orina humana, así que no se anticipa ningún aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasterida para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto en la farmacocinética de dutasterida en la insuficiencia hepática (ver sección 4.3). Como dutasterida se elimina principalmente a través del metabolismo se espera que las concentraciones plasmáticas de dutasterida sean elevadas en estos pacientes y la vida media de dutasterida se prolongue (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios actuales de toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad no mostraron ningún riesgo particular para humanos.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratas macho han mostrado una disminución del peso de la próstata y de las vesículas seminales, disminución de la secreción de las glándulas genitales accesorias y reducción de los índices de fertilidad (provocadas por el efecto farmacológico de dutasterida). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Como con otros inhibidores de la 5 α reductasa, se ha observado feminización de los fetos macho en ratas y conejos cuando se administró dutasterida durante la gestación. Se ha encontrado dutasterida en sangre de ratas hembra después de la cópula con machos tratados con dutasterida. Cuando se administró dutasterida a primates durante la gestación, no se observó feminización de los fetos macho durante exposiciones a

niveles en sangre suficientemente superiores a los niveles esperados en semen humano. Es improbable que los fetos macho se vean negativamente afectados por una transferencia seminal de dutasterida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Monocaprilocaprato de Glicerol
Butilhidroxitolueno (E321)
Gelatina
Glicerol (E422)
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E216)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases tipo blíster de PVC/PVDC-Aluminio provisto de desecante y OPA/Aluminio/PVC-Aluminio (estandares y perforados) conteniendo 30 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que se debe evitar el contacto con cápsulas que goteen. Si se tiene contacto con cápsulas que goteen, se debe lavar inmediatamente la zona de contacto con agua y jabón (ver sección 4.4).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/ Badajoz, 2. Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO