FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dutasterida Apotex 0,5 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 0,5 mg de dutasterida.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.
Cápsulas de gelatina de color amarillo pálido, oblongo (16,3 mm x 6,4 mm) grabadas con "A 0.5",, contienen un líquido oleoso de incoloro a amarillo pálido.

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

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

Forma de administración
Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)
La dosis recomendada de dutasterida 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 se pueden tomar 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 pacientes 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 puede ejercer la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida, por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

- Hipersensibilidad al principio activo o a otros inhibidores de la 5-alfa reductasa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Mujeres, niños y adolescentes (ver sección 4.6).

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento de combinación se debe prescribir tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo debido a un potencial incremento del riesgo de reacciones adversas (incluyendo insuficiencia cardiaca) y tras haber tenido en cuenta otras opciones de tratamiento, incluidas las monoterapias (ver sección 4.2).

Cáncer de próstata y tumores de grado alto
El estudio REDUCE, un estudio de 4 años de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, investigó el efecto de 0.5 mg de dutasterida diarios en pacientes con riesgo elevado de padecer cáncer de próstata (incluyendo hombres de 50 a 75 años de edad con niveles de PSA de entre 2,5 a 10 ng/ml y con biopsia prostática negativa 6 meses antes de la inclusión en el estudio) en comparación con placebo. Los resultados de este estudio revelaron una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 en el grupo de hombres tratados con dutasterida (n=29, 0,9%) en comparación al grupo tratado con placebo (n=19, 0,6%). La relación entre dutasterida y los cánceres de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 no está clara. Por ello, se debe examinar con regularidad a los pacientes en tratamiento con dutasterida para identificar cáncer de próstata (ver sección 5.1).

Antígeno prostático específico (PSA):

La concentración de antígeno prostático específico en suero (PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. Dutasterida provoca una disminución media de los niveles de PSA en suero de aproximadamente un 50%, después de 6 meses de tratamiento.

En aquellos pacientes en tratamiento con dutasterida, se debe establecer un nuevo PSA basal tras 6 meses de tratamiento. Posteriormente, y de forma regular, se recomienda monitorizar los valores de PSA. Cualquier aumento confirmado del nivel más bajo de PSA durante el tratamiento con dutasterida, podría indicar la presencia de cáncer de próstata (particularmente tumores de alto grado) o la posibilidad de un incumplimiento del tratamiento con dutasterida y se debe evaluar cuidadosamente, incluso si los valores se encuentran dentro del rango de la normalidad en hombres que no se encuentren en tratamiento con inhibidores del enzima 5- alfa reductasa (ver sección 5.1). Para la interpretación del valor del PSA de pacientes en tratamiento con dutasterida, se deben intentar conseguir valores de PSA anteriores para poder compararlos.

El tratamiento con dutasterida no interfiere en el uso del PSA como herramienta de apoyo en el diagnóstico del cáncer de próstata una vez que se ha establecido un nuevo nivel basal. 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.

Antes de iniciar el tratamiento con Dutasterida Apotex, y posteriormente de forma periódica, se debe realizar un tacto rectal, así como otros métodos de evaluación de cáncer de próstata.

Insuficiencia cardiaca

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (término compuesto de acontecimientos notificados principalmente como insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue ligeramente mayor entre los sujetos que tomaban la combinación de dutasterida y un alfa-bloqueante, principalmente tamsulosina, que entre los sujetos que no tomaban la combinación. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja en todos los grupos tratados activamente en comparación con el grupo placebo y otros datos disponibles para dutasterida o alfa-bloqueantes no respaldan la conclusión de un aumento de riesgos cardiovasculares (ver sección 5.1).

Cáncer de mama

En raras ocasiones se han notificado casos de cáncer de mama en hombres que tomaban dutasterida en los ensayos clínicos y durante el periodo post-comercialización. Sin embargo, estudios epidemiológicos no mostraron un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa (ver sección 5.1). Los médicos deben instruir a sus pacientes para que ante cualquier cambio en el tejido mamario, como bultos o secreción del pezón, se lo comuniquen de inmediato.

Cápsulas rotas
Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con las cápsulas rotas (ver sección 4.6). Si se produce el contacto con cápsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón.

Insuficiencia hepática
Dutasterida no se ha estudiado en pacientes con alteraciones hepáticas. 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).

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-alfa reductasa durante exposiciones crecientes de dutasterida. Sin embargo, se puede considerar la posibilidad de reducir la frecuencia de dosificación de dutasterida si se observan efectos adversos. Debe tenerse en cuenta que en el caso de inhibición enzimática, la larga vida media puede prolongarse más y puede llevar más de 6 meses de tratamiento concomitante alcanzar un nuevo estado de equilibrio.

La administración de 12 g de colestiramina una hora después de la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida no afectó a la farmacocinética de dutasterida.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 está contraindicada en mujeres.

Embarazo
Al igual que el resto de los inhibidores de la 5-alfa reductasa, dutasterida inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y puede, si se administra a una mujer que gesta un feto masculino, inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos del feto (ver sección 4.4). Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasterida en el semen de pacientes que recibían 0,5 mg de dutasterida diarios. Se desconoce si un feto masculino se puede ver afectado negativamente, si su madre se ve expuesta al semen de un paciente tratado con dutasterida (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo).

Como ocurre con todos los inhibidores de la 5-alfa reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo cuando su compañera esté o pueda estar embarazada.

Para más información sobre datos preclínicos, ver sección 5.3.

Lactancia
Se desconoce si dutasterida se excreta por leche materna.

Fertilidad
Se ha notificado que dutasterida afecta a las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de los espermatozoides) de hombres sanos (ver sección 5.1). No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tras la comercialización se identificaron a partir de notificaciones espontáneas post- comercialización por lo que no se conoce la incidencia real:

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos por sistema	**Reacción adversa**	**Incidencia procedente del os datos de ensayos clínicos**	
		incidencia durante el 1ºaño de tratamiento (n=2.167)	**incidencia durante el 2ºaño de tratamiento (**
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia*	6,0%	1
	Alteración (disminución) de la libido*	3,7%	0 ,
	Trastornos en la eyaculación*	1,8%	0
	Trastornos de la mama+	1,3%	1 ,
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas entre las que se incluyen erupción, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema	**Incidencia estimada procedente de los datos postcomercialización**	
		No conocida	
Trastornos psiquiátricos	Depresión	No conocida	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (principalmente pérdida de pelo corporal), hipertricosis	Poco frecuente	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor e inflamación testicular	No conocida	

* Estos eventos adversos sexuales están asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir tras la suspensión del tratamiento. No se conoce el role de la dutasterida en la persistencia de los efectos.
^ Incluye disminución del volumen de semen.
+Incluye dolor a la palpación y aumento del tamaño de la mama.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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=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)**
Trastornos del sistema nervioso	Mareo				
	Combinación[a]	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasterida	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosina	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca (término compuesto[b])				
	Combinación[a]	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasterida	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosina	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia[c]				
	Combinación[a]	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[c]				
	Combinación[a]	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasterida	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosina	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Trastornos en la eyaculación[c]				
	Combinación[a]	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[d]				
	Combinación[a]	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasterida	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosina	0,8%	0,4%	0,2%	0%

[a] Combinación = dutasterida 0,5 mg una vez al día más tamsulosina 0,4 mg una vez al día.
[b] El término compuesto insuficiencia cardiaca comprende: insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca, insuficiencia ventricular izquierda,insuficiencia cardiaca aguda, shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia ventricular, insuficiencia cardiopulmonar, cardiomiopatía congestiva.
[c] Estos eventos adversos sexuales están asociados al tratamiento con dutasterida incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir tras la suspensión del tratamiento. No se conoce el rol de la dutasterida en la persistencia de los efectos.
[d] Incluye dolor a la palpación y aumento del tamaño de la mama.
^ Incluye disminución del volumen de semen.

Otros datos

El estudio REDUCE reveló una mayor incidencia de cáncer de próstata con Gleason 8-10 en el grupo tratado con dutasterida frente al grupo tratado con placebo (ver secciones 4.4 y 5.1). No se ha establecido si

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

el efecto de dutasterida en la reducción del volumen prostático u otros factores relacionados del estudio han podido tener impacto en los resultados del mismo.

Durante los ensayos clínicos y el uso post-comercialización se han notificado: cáncer de mama en hombres (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reaciones 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: 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-alfa reductasa, que son las responsables de la conversión de la testosterona a DHT.

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.

Eficacia clínica y seguridad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha estudiado dutasterida 0,5 mg/día o placebo en 4.325 pacientes 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 pacientes 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.

Qmax (flujo urinario máximo)
En los estudios, el Qmax medio en el periodo basal fue 10 ml/s aproximadamente (Qmax 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-alfa reductasa pueden reducir la pérdida de pelo e inducir el crecimiento en pacientes 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 sujetos varones 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 hombres tratados con dutasterida y un caso en un paciente que recibió placebo. En los ensayos clínicos de 4 años de duración CombAT y REDUCE, en los que la exposición a dutasterida de 17.489 pacientes-año y la exposición a la combinación de dutasterida y tamsulosina de 5.027 pacientes-año, no se notificaron casos de cáncer de mama en ninguno de los grupos de tratamiento.

Según bases de datos sanitarias, dos estudios epidemiológicos de casos y controles, uno llevado a cabo en EE. UU. (n=339 casos de cáncer de mama y n=6.780 controles) y otro en Reino Unido (n=398 casos de cáncer de mama y n=3.930 controles) no mostraron incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa (ver sección 4.4). Los resultados del primer estudio no identificaron una asociación positiva para el cáncer de mama en hombres (riesgo relativo para ≥ 1 año de uso antes del diagnóstico de cáncer de mama en comparación con < 1 año de uso: 0,70; IC 95%: 0,34, 1,45). En el segundo estudio los *odds ratio* estimados para cáncer de mama asociado al uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa en comparación con el no uso fue 1,08; IC 95%: 0,62, 1,87.

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

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.

<u>Dutasterida en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina</u>
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 pacientes 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 (estudio CombAT). Aproximadamente el 53% de los pacientes 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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]	[10,9]	[10,6]	[10,7
	Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	2,4	2,0	0,7a
Volumen prostático (ml)#	[Valores basales]	[54,7]	[54,6]	[55,8]
	Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	-27,3	-28,0	+4,6a
Volumen de la zona transicional prostática	[Valores basales] (ml)	[27,7]	[30,3]	[30,5]
	Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	-17,9	-26,5	18,2a
Índice de impacto de la HBP (unidades)	[Valores Basales]	[5,3]	[5,3]	[5,3]
	Mes48 (Cambio respecto del valor basal)	-2,2	-1,8b	-1,2a
Pregunta 8 del IPSS(Estado de salud relacionado con la HBP)	[Valores basales]	[3,6]	[3,6]	[3,6]
	Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	-1,5	-1,3b	-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.

REACCIONES ADVERSAS CARDIOVASCULARES
En un estudio de 4 años de HBP en el que se administró dutasterida en combinación con tamsulosina con 4.844 pacientes varones (estudio CombAT), la incidencia del término compuesto insuficiencia cardiaca en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

el grupo de combinación (14/1610, 0,9%) fue mayor que en cualquiera de los grupos que recibieron monoterapia: dutasterida (4/1623, 0,2%) y tamsulosina, (10/1611, 0,6%).

En otro estudio de 4 años de duración, 8.231 pacientes varones de edades comprendidas entre 50 y 75 años, con biopsia negativa para cáncer de próstata previa al estudio y un PSA basal de entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL, en el caso de pacientes varones de entre 50 y 60 años, o de entre 3,0 ng/mL y 10,0 ng/mL, en el caso de pacientes varones mayores de 60 años (estudio REDUCE), hubo una mayor incidencia del término compuesto insuficiencia cardiaca en pacientes que tomaban 0,5 mg de dutasterida una vez al día (30/4.105 ; 0,7%) en comparación con los pacientes que tomaban placebo (16/4.126 ; 0,4%). Un análisis post-hoc de este estudio demostró una mayor incidencia del término compuesto insuficiencia cardiaca en pacientes que tomaban dutasterida y un a-bloqueante de manera concomitante (12/1.152 ; 1,0%), en comparación con los pacientes que tomaban dutasterida sin a-bloqueante (18/2.953 ;0,6%), placebo y un a-bloqueante (1/1.399 ; <0,1%), o placebo sin a-bloqueante (15/2.727 ; 0,6%) (Ver sección 4.4).

En un metaanálisis de 12 estudios clínicos aleatorizados (n=18.802), controlados con placebo o con comparador control que evaluaban los riesgos de desarrollar reacciones adversas cardiovasculares por el uso de dutasterida (en comparación con controles) no se encontró un aumento estadísticamente significativo consistente en el riesgo de insuficiencia cardiaca (RR 1,05; IC 95%: 0,71, 1,57), infarto agudo de miocardio (RR 1,00; IC 95%: 0,77, 1,30) o accidente cerebrovascular (RR 1,20; IC 95%: 0,88, 1,64).

Cáncer de próstata y tumores de alto grado
En un estudio comparativo de 4 años de dutasterida frente a placebo, 8.231 pacientes varones de edades comprendidas entre 50 y 75 años, con biopsia negativa para cáncer de próstata previa al estudio y un PSA basal de entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL, en el caso de pacientes varones de entre 50 y 60 años, o de entre 3,0 ng/mL y 10,0 ng/mL, en el caso de pacientes varones mayores de 60 años (estudio REDUCE), 6.706 pacientes se les realizó una biopsia con aguja (requisito primario del protocolo) para tener datos de análisis y determinar los valores de Gleason. 1.517 pacientes fueron diagnosticados con cáncer de próstata durante el estudio. La mayoría de los cánceres de próstata detectables por biopsia en ambos grupos de tratamiento fueron diagnosticados como de bajo grado (Gleason 5-6; 70%).

La incidencia de cáncer de próstata con Gleason 8-10 fue mayor en el grupo de dutasterida (n=29; 0,9%) que en el grupo placebo (n=19; 0,6%) (p=0,15). En los años 1-2, el número de pacientes con cánceres con Gleason 8-10 fue similar en el grupo de dutasterida (n=17; 0,5%) y en el grupo placebo (n=18; 0,5%). En los años 3-4, se diagnosticaron más cánceres con Gleason 8-10 en el grupo de dutasterida (n=12; 0,5%) que en el grupo placebo (n=1; <0,1%) (p=0,0035). No se dispone de datos sobre los efectos de dutasterida en pacientes varones con riesgo de sufrir cáncer de próstata más allá de 4 años. El porcentaje de pacientes diagnosticados con cánceres con Gleason 8-10 fue consistente a lo largo de los periodos de tiempo del estudio (años 1-2 y años 3-4) en el grupo de dutasterida (0,5% en cada periodo de tiempo), mientras que en el grupo de placebo, los porcentajes de pacientes diagnosticados con cánceres con Gleason 8-10 fue más bajo durante los años 3-4 que en los años 1-2 (<0,1% versus 0,5%, respectivamente) (ver sección 4.4). No hubo diferencia en la incidencia de cánceres con Gleason 7-10 (p=0,81).

El estudio adicional de seguimiento de 2 años del estudio REDUCE no identificó nuevos casos de cáncer de próstata con valores de la escala de Gleason de 8 a 10.

En un estudio de 4 años de HBP (estudio CombAT), en el cual el protocolo no exigía realizar biopsias y todos los diagnósticos de cáncer de próstata se basaron en biopsias causales, las tasas de cánceres con Gleason 8-10 fueron (n=8; 0,5%) para dutasterida, (n=11; 0,7%) para tamsulosina y (n=5; 0,3%) para la terapia de combinación.

Cuatro estudios epidemiológicos diferentes basados en la población (dos de los cuales se basaron en una población total de 174.895, uno con una población de 13.892 y otro con una población de 38.058) mostraron que el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa no está asociado a la aparición de cáncer de próstata de alto grado, ni a la de cáncer de próstata ni a la mortalidad en general.

La relación entre dutasterida y cáncer de próstata de alto grado no está clara.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Efectos sobre la función sexual:
Los efectos de la combinación dutasterida-tamsulosina a dosis fija sobre la función sexal fueron evaluados en un estudio doble ciego, controlado con placebo en hombres sexualmente activos con HBP (n=243 combinación dutasterida-tamsulosina, n=246 placebo). Se observó una reducción mayor (empeoramiento) estadísticamente significativa (p<0,001) en la puntuación del Cuestionario de Salud Sexual para Hombres (MSHQ) a los 12 meses en el grupo de la combinación. La reducción se relacionó principalmente con un empeoramiento de los dominios de la eyaculación y de la satisfacción global más que en el dominio de la erección. Estos efectos no afectaron a la percepción de la combinación de los participantes del estudio, la cual fue calificada con un aumento estadísticamente significativo de la satisfacción a lo largo de 12 meses en comparación con placebo (p<0,05). En este estudio, los eventos adversos sexuales tuvieron lugar durante los 12 meses de tratamiento y aproximadamente la mitad de estos se resolvieron en los 6 meses posteriores al tratamiento.

Se sabe que la combinación dutasterida-tamsulosina y dutasterida en monoterapia causan efectos adversos de la función sexual (ver sección 4.8).

Como se observa en otros estudios clínicos, incluyendo CombAt y REDUCE, la incidencia de eventos adversos relacionados con la función sexual disminuye a lo largo del tratamiento continuado.

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 (Css) 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%.

Biotransformación
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.

Eliminación
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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 pacientes varones 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-alfa 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

Contenido de la cápsula:
Glicerol monocaprilocaprato
Butilhidroxitolueno (E321)
Cubierta de la cápsula:
Gelatina
Glicerol
Agua purificada

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Tinta Opacode roja

Tinta de impresión:
Laca de esmaltado
Óxido de hierro rojo (E172)
Alcohol isopropilico
Propilenglicol
Hidróxido de amonio
Dimeticona

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVdC/Al, conteniendo 30, 90 o 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79.630

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

Marzo 2015

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2019