

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dutrys 0,5 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 0,5 mg de dutasterida.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Dutrys cápsulas blandas son cápsulas de gelatina blanda, oblongas, (aproximadamente 16,5 x 6,5 mm) de color amarillo claro, llenas de una solución transparente.

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 HBP de moderados a graves.

Para obtener información sobre los efectos del tratamiento y los grupos de pacientes estudiados en los ensayos clínicos, ver la sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos (incluidos los pacientes de edad avanzada):

La dosis recomendada de Dutrys es una cápsula (0,5 mg) por vía oral una vez al día. Las cápsulas deben ingerirse 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 realizar un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

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

4.3 Contraindicaciones

Dutrys está contraindicada en:

- mujeres, niños y adolescentes (ver sección 4.6).
- pacientes con hipersensibilidad a dutasterida, a otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, soja, cacahuete o alguno de los 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 balance riesgo beneficio debido al posible incremento del riesgo de reacciones adversas (incluida insuficiencia cardíaca) y tras haber tenido en cuenta otras opciones de tratamiento, incluidas las monoterapias (ver sección 4.2).

Insuficiencia cardíaca

En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardíaca (término compuesto que incluye los acontecimientos notificados, principalmente insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca 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. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue baja ($\leq 1\%$) y variaba entre los estudios (ver sección 5.1).

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

Antes de iniciar el tratamiento con dutasterida a los pacientes con HBP se les debe realizar un tacto rectal, junto con otros métodos para la detección del cáncer de próstata, y posteriormente de forma periódica.

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

Se debe establecer un nuevo valor basal de PSA para los pacientes que toman dutasterida después de 6 meses en tratamiento. Se recomienda monitorizar los valores de PSA de forma regular posteriormente. Cualquier aumento sostenido de los niveles bajos de PSA durante el tratamiento con dutasterida puede indicar la presencia de cáncer de próstata (en especial, cáncer de próstata de grado alto) o un incumplimiento del tratamiento con dutasterida y debe evaluarse cuidadosamente, incluso si los valores siguen dentro del intervalo normal para hombres que no toman un inhibidor de la 5-alfa reductasa (ver sección 5.1). Para poder interpretar un valor de PSA de un paciente en tratamiento con dutasterida, debe compararse con los valores de PSA anteriores.

El tratamiento con dutasterida no afecta a la utilización del análisis de PSA como una herramienta para diagnosticar el cáncer de próstata una vez se haya establecido un nuevo valor basal (ver sección 5.1).

Los niveles totales de PSA en suero vuelven al estado basal en 6 meses desde la suspensión del tratamiento. La razón entre el PSA libre y el total permanece constante incluso bajo la 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.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

Los resultados de un estudio clínico (estudio REDUCE) realizado en hombres con riesgo aumentado de sufrir cáncer de próstata, revelaron una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores de la escala de Gleason de 8 a 10 en el grupo tratado con dutasterida frente al grupo tratado con placebo. La relación entre dutasterida y los tumores de alto grado no está clara. Se debe examinar a los pacientes en tratamiento con dutasterida de forma regular, incluyendo análisis del PSA para identificar riesgos de cáncer de próstata (ver sección 5.1).

Cápsulas rotas

La 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 cualquier contacto con cápsulas rotas, la zona afectada debe lavarse inmediatamente con agua y jabón.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la dutasterida en pacientes con insuficiencia hepática. La dutasterida debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Neoplasia de mama

En los ensayos clínicos y durante el periodo post-comercialización se ha notificado cáncer de mama en hombres que tomaban dutasterida (ver sección 5.1). Los médicos deben indicar a sus pacientes que notifiquen rápidamente cualquier cambio en el tejido mamario como bultos o secreciones del pezón. No está claro si existe una relación causal entre la incidencia de cáncer de mama en hombres y el uso prolongado de dutasterida.

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 medicamentos sobre la farmacocinética de la dutasterida

Uso concomitante con CYP3A4 o inhibidores de la glucoproteína P:

La dutasterida se elimina principalmente por el metabolismo. 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) que en 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, puede considerarse la posibilidad de reducir la frecuencia de dosificación de la dutasterida si se observan efectos adversos. Debe tenerse en cuenta que en el caso de inhibición enzimática, la larga semivida 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 antes de una dosis única de 5 mg de dutasterida no afectó a la farmacocinética de dutasterida.

Efectos de dutasterida sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

In vitro, la dutasterida no es metabolizada por el citocromo P450 isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP2D6.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de dutasterida está contraindicado 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 sujetos que recibían 0,5 mg de dutasterida diarios. Se desconoce si el feto varón se verá afectado negativamente en caso de que la madre esté expuesta al semen de un paciente en tratamiento con dutasterida (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo).

Sin embargo, 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 obtener más información sobre datos preclínicos, vea la sección 5.3.

Lactancia

Se desconoce si dutasterida se excreta en la 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 espermatozoide) 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 la 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 2167 pacientes que han recibido dutasterida durante 2 años en los ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, han desarrollado reacciones adversas durante el primer año de tratamiento. La mayoría de estos eventos fueron de intensidad leve o moderada 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 de extensión abiertos.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos controlados, así como en la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas de ensayos clínicos que se indican corresponden a eventos que a juicio del investigador están relacionados con el fármaco (con una incidencia igual o superior al 1 %) y que han sido descritos durante el primer año de tratamiento en pacientes tratados con dutasterida con una incidencia superior que en los pacientes que recibieron placebo. Los acontecimientos adversos que se han producido tras la comercialización se identificaron a partir de notificaciones espontáneas post-comercialización, por lo que la incidencia real es desconocida:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Reacciones adversas	Incidencia en ensayos clínicos	
		Incidencia durante el primer año de tratamiento (n=2167)	Incidencia durante el segundo año de tratamiento (n=1744)
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 %
	Trastorno de la mama ⁺	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 poscomercialización Frecuencia no conocida	
Trastornos psiquiátricos	Estado de ánimo depresivo	Frecuencia no conocida	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (generalmente pérdida de pelo del cuerpo), hipertricosis	Poco frecuente	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor testicular e inflamación	Frecuencia no conocida	

* Estos acontecimientos adversos sexuales, están asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo monoterapia y combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir tras la suspensión del tratamiento. No se conoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.

⁺ Incluye dolor mamario 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 comparan pautas de 0,5 mg de dutasterida (n = 1623) y 0,4 mg de tamsulosina (n = 1611) una vez al día, solas o en combinación (n = 1610) 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 del 22 %, 6 %, 4 % y 2 % para la terapia de combinación dutasterida/tamsulosina, del 15 %, 6 %, 3 % y 2 % para la monoterapia con dutasterida y del 13 %, 5 %, 2 % y 2 % para la monoterapia con tamsulosina. La mayor incidencia de reacciones adversas en el grupo tratado con la combinación 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 del 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 %	0,20 %
	Dutasterida	0,7 %	0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
	Tamsulosina	1,3 %	0,4 %	<0,1 %	0 %
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca (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, trastornos psiquiátricos y exploraciones complementarias	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				
	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 y tamsulosina 0,4 mg una vez al día.

^b El término compuesto «insuficiencia cardíaca» incluye los siguientes trastornos: insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia ventricular, insuficiencia cardiopulmonar y cardiomiopatía congestiva.

^c Estos acontecimientos adversos sexuales, están asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo monoterapia y combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir tras la suspensión del tratamiento. No se conoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.

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

Otros datos

El estudio REDUCE ha revelado una mayor incidencia de cáncer de próstata, con una puntuación de Gleason 8-10, en los hombres tratados con dutasterida en comparación con el grupo tratado con placebo (ver sección 4.4 y 5.1). No se ha establecido si el efecto de dutasterida para reducir el volumen de la próstata u otros factores relacionados con el estudio han repercutido en los resultados del estudio.

Se ha notificado lo siguiente en ensayos clínicos y en la utilización post-comercialización: cáncer de mama en hombres (ver sección 4.4).

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 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 que hayan surgido 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 existe un antídoto específico para la 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

La dutasterida reduce los niveles de circulación de la dihidrotestosterona (DHT) al inhibir las isoenzimas de tipo 1 y tipo 2 de 5 alfa-reductasa que son las responsables de la conversión de la testosterona en DHT.

Dutasterida en monoterapia

Efectos sobre la DHT/Testosterona:

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

En los pacientes con HBP tratados con 0,5 mg de dutasterida al día, la disminución mediana de DHT fue de 94 % en 1 año, y de 93 % en 2 años; el aumento mediano de testosterona en el suero fue de 19 % tanto en el año 1 como en el año 2.

Efecto en el volumen prostático:

Se han detectado disminuciones significativas del volumen prostático ya el primer mes después de iniciar el tratamiento y estas han continuado hasta el mes 24 ($p<0,001$). Con el uso de dutasterida se consiguió una disminución media del volumen total de la próstata desde la situación basal de un 23,6 % (de un valor inicial de 54,9 ml a 42,1 ml) en el mes 12, frente a una reducción media de 0,5 % (de 54,0 ml a 53,7 ml) en el grupo de placebo. También se ha observado reducciones significativas ($p<0,001$) en el volumen de la zona transicional prostática ya el primer mes y hasta el mes 24, con una reducción media del volumen de dicha zona de 17,8 % (de 26,8 ml en estado basal a 21,4 ml) en el grupo de dutasterida, frente a un aumento medio del 7,9 % (de 26,8 ml a 27,5 ml) en el grupo de placebo en el mes 12. La reducción del volumen prostático observada durante los 2 primeros años de tratamiento a doble ciego se mantuvo durante los 2 años adicionales de los estudios de extensión abiertos. La reducción del tamaño de la próstata conlleva una mejora de los síntomas y una disminución del riesgo de RAO y cirugía relacionada con la HBP.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha estudiado la administración de 0,5 mg/día de dutasterida o placebo a 4325 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. Los estudios continuaron con una extensión abierta de hasta 4 años, en la que todos los pacientes que permanecieron en el estudio recibiendo la misma dosis de 0,5 mg de dutasterida. El 37 % de los pacientes aleatorizados desde el principio a placebo y el 40 % de los pacientes aleatorizados a dutasterida finalizaron el estudio a los 4 años. La mayoría (71 %) de los 2340 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), el 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. En situación basal, la puntuación media fue de aproximadamente 17. Despues de 6 meses y 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 de extensión abiertos.

Q_{max} (flujo urinario máximo)

En los estudios, el Qmax medio en el periodo basal fue 10 ml/s aproximadamente (Qmax normal \geq 15 ml/s). Despues de uno y dos años de tratamiento, el flujo en el grupo de placebo había mejorado en 0,8 y 0,9 ml/s, respectivamente y en el grupo de dutasterida en 1,7 y 2,0 ml/s respectivamente. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa desde el 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 de extensión abiertos.

Retención aguda de orina y cirugía

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

La incidencia de cirugía despues de dos años fue del 4,1 % en el grupo tratado con placebo y el 2,2 % en el grupo tratado con dutasterida (reducción del riesgo del 48 %). Esta diferencia es estadísticamente significativa e implica es preciso tratar a 51 pacientes (95 % IC 33-109) 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 la 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 de este 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 despues de un 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 fueron similares tanto en el grupo de placebo como en el de dutasterida, y los cambios en los niveles de TSH no se consideraron clínicamente significativos. En los ensayos clínicos no se ha observado evidencia de que la dutasterida afecte negativamente a la función tiroidea.

Cáncer de mama

En los ensayos clínicos de 2 años, que proporcionan una exposición a la dutasterida de 3374 años-paciente, y en el momento del registro en el estudio de extensión abierto de 2 años, se han notificado dos casos de cáncer de mama en pacientes tratados con dutasterida y un caso en un paciente que recibió placebo. En los ensayos clínicos de 4 años, CombAT y REDUCE, que han proporcionado una exposición a la dutasterida de 17 489 años-paciente y una exposición a la combinación de dutasterida y tamsulosina de 5027 años-paciente, no se han producido casos adicionales en ninguno de los grupos de tratamiento.

No está claro si existe una relación causal entre la incidencia de cáncer de mama en hombres y el uso prolongado de dutasterida.

Efectos sobre la fertilidad masculina

Se han estudiado los efectos de dosis de 0,5 mg/día de dutasterida en las características del semen de voluntarios sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 52 años (dutasterida n = 27, placebo n = 23) durante 52 semanas de tratamiento y un período de seguimiento posterior de 24 semanas. En la semana 52 se observó una reducción porcentual media del recuento total de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de los espermatozoides desde el valor basal de un 23 %, 26 % y 18 %, respectivamente, en el grupo de dutasterida, después del ajuste para tener en cuenta los cambios en los valores 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. Aunque los valores medios de todos los parámetros se mantuvieron dentro de los márgenes normales en todo momento y no cumplieron los criterios predefinidos para que se considerara que había habido un cambio clínicamente significativo (30 %), dos pacientes del grupo de dutasterida tuvieron un descenso superior al 90 %, con respecto a la situación basal, en el recuento de espermatozoides a las 52 semanas, y experimentaron 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

En un ensayo clínico multicéntrico, multinacional, aleatorizado a doble ciego y de grupos paralelos (estudio CombAT) se ha estudiado la pauta de dutasterida 0,5 mg/día (n = 1623), tamsulosina 0,4 mg/día (n = 1611) o la combinación de dutasterida 0,5 mg más tamsulosina 0,4 mg (n = 1610) en pacientes varones con sintomatología de HBP moderada a grave, con próstatas ≥ 30 ml y valores de PSA entre 1,5-10 ng/ml. 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 ítems basado en el AUA-SI, con 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 la IPSS desde el mes 3 en comparación con la dutasterida, y desde el mes 9 en comparación con la tamsulosina. Por lo que respecta al Qmax, la combinación alcanzó significación a partir del mes 6 tanto frente a la dutasterida como frente a la 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 la tamsulosina ($p <0,001$). En comparación con la 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 de 5,2 % para la dutasterida.

Las variables secundarias de eficacia después de 4 años de tratamiento fueron el tiempo hasta la progresión clínica (definida como una combinación de: deterioro del IPSS de ≥ 4 puntos, episodios de RAO asociados a la HBP, incontinencia, infección del tracto urinario [ITU], e insuficiencia renal), el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS), el flujo urinario máximo (Qmax) y el volumen prostático. A continuación se muestran los resultados tras los 4 años de tratamiento:

Parámetro	Punto temporal	Combinación	Dutasterida	Tamsulosina
RAO o cirugía relacionada con la HBP (%)	Incidencia en el mes 48	4,2	5,2	11,9 ^a

Progresión Clínica *	Mes 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
(%)				
IPSS (unidades)	[Valor basal] Mes 48 (cambio respecto al valor basal)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Qmax (mL/sec)	[Valor basal] Mes 48 (cambio respecto al valor basal)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Volumen prostático (ml)	[Valor basal] Mes 48 (% cambio respecto al valor basal)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Volumen de la zona transicional prostática (ml) #	[Valor basal] Mes 48 (% cambio respecto al valor basal)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Índice de impacto de la HBP (BII) (unidades)	[Valor basal] Mes 48 (cambio respecto al valor basal)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
Pregunta 8 del IPSS (Estado de salud relacionado con la HBP) (unidades)	[Valor basal] Mes 48 (cambio respecto al valor basal)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Los valores basales son valores medios, y los cambios desde el valor basal son cambios medios ajustados.

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

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

^a La combinación alcanzó significación ($p<0,001$) frente a la tamsulosina en el mes 48.

^b La combinación alcanzó significación ($p<0,001$) frente a la dutasterida en el mes 48.

Insuficiencia cardíaca:

En un estudio de 4 años sobre la dutasterida en combinación con tamsulosina en la HBP en el que participaron 4844 pacientes (el estudio CombAT), la incidencia del término compuesto «insuficiencia cardíaca» fue mayor en el grupo de combinación (14/1610, 0,9 %) que en los grupos de monoterapia: dutasterida (4/1623, 0,2 %) y tamsulosina, (10/1611, 0,6 %).

En otro estudio de 4 años con 8231 pacientes de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y con PSA basal de entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml para los pacientes entre 50 y 60 años y entre 3 ng/ml y 10,0 ng/ml para los pacientes mayores de 60 años (el estudio REDUCE), se observó una incidencia más alta del término compuesto «insuficiencia cardíaca» en sujetos que estaban tomando dutasterida 0,5 mg una vez al día (30/4105, 0,7 %) que en los que tomaban placebo (16/4126, 0,4 %). En un análisis a posteriori de este estudio se observó una incidencia más alta del término compuesto «insuficiencia cardíaca» en pacientes que estaban tomando conjuntamente dutasterida y bloqueadores alfa (12/1152, 1,0 %), que en aquellos que estaban tomando dutasterida sin un bloqueador alfa (18/2953, 0,6 %), placebo con un bloqueador alfa (1/1399, <0,1 %) o placebo sin un bloqueador alfa (15/2727, 0,6 %) (ver sección 4.4).

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

En un estudio de 4 años de comparación de placebo y dutasterida en 8231 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y PSA basal entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml para los pacientes entre 50 y 60 años y entre 3 ng/ml y 10,0 ng/ml para los pacientes mayores de 60 años (el estudio REDUCE), fue posible analizar los datos de la biopsia de próstata con aguja (requerida por el protocolo primario) de 6706 pacientes, para determinar las puntuaciones de Gleason. En el estudio había 1517 pacientes con cáncer de próstata diagnosticado. En ambos grupos de tratamiento, la mayoría de los cánceres de próstata detectables mediante biopsia fueron diagnosticados como de grado bajo (Gleason 5-6, 70 %).

Hubo una mayor incidencia de cáncer de próstata con un puntuación Gleason de 8-10 en el grupo de dutasterida ($n = 29$, 0,9 %) que en el de placebo ($n = 19$, 0,6 %) ($p = 0,15$). En los años 1-2, el número de pacientes con cáncer con puntuación Gleason de 8-10 fue similar en el grupo tratado con dutasterida ($n = 17$, 0,5 %) y en el grupo placebo ($n = 18$, 0,5 %). En los años 3-4, se diagnosticaron más cánceres con puntuación Gleason de 8-10 en el grupo tratado con dutasterida ($n = 12$, 0,5 %) que en el de placebo ($n = 1$, <0,1 %) ($p = 0,0035$). No hay datos disponibles sobre el efecto de la dutasterida después de 4 años en hombres con riesgo de cáncer de próstata. El porcentaje de pacientes con un diagnóstico de cáncer con puntuación Gleason de 8-10 fue coherente a lo largo de los períodos del estudio (años 1-2 y años 3-4) en el grupo tratado con dutasterida (0,5 % en cada intervalo temporal), mientras que en el grupo placebo, el porcentaje de sujetos con un diagnóstico de cáncer con puntuación Gleason de 8-10 fue más bajo durante los años 3-4 que en los años 1-2 (<0,1 % frente a 0,5 %, respectivamente) (ver sección 4.4). No hubo diferencia alguna en la incidencia de los tipos de cáncer con puntuación Gleason de 7-10 ($p = 0,81$).

En un estudio de HBP de 4 años de duración (CombAT), donde el protocolo no exigía ninguna biopsia obligatoria y todos los diagnósticos de cáncer de próstata se basaron en biopsias por causa específica, las tasas de cáncer con puntuación Gleason de 8-10 fueron de ($n = 8$, 0,5 %) para la dutasterida, ($n = 11$, 0,7 %) para la tamsulosina y ($n = 5$, 0,3 %) para el tratamiento combinado.

No está clara la relación entre la dutasterida y el cáncer de próstata de grado alto.

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 se ve afectada por los alimentos.

Distribución

La dutasterida tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 l) y se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas (> 99,5 %). Tras administrar la dosis 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 con una pauta de 0,5 mg una vez al día. El promedio de participación de dutasterida de suero a semen fue del 11,5 %.

Eliminación

La dutasterida es ampliamente metabolizada *in vivo*. *In vitro*, la dutasterida es metabolizada por el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado.

Tras una pauta oral de dutasterida de 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 excreta como dutasterida sin modificar en las heces. El resto se excreta en las heces en forma de 4 metabolitos principales, los cuales contienen, respectivamente, el 39 %, 21 %, 7 % y 7 % del material relacionado con el fármaco, y 6 metabolitos secundarios (que contienen menos del 5 % cada uno). En orina humana solo se detectan trazas de dutasterida sin modificar (menos del 0,1 % de la dosis).

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 otra que no es saturable. A concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/ml), la dutasterida se elimina rápidamente tanto

por las vías de eliminación que dependen de la concentración como por las que no dependen de ella. Dosis únicas de 5 mg o menos evidencian un aclaramiento rápido y una semivida 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 semivida es de aproximadamente 3-5 semanas.

Pacientes de edad avanzada

Se evaluó la farmacocinética de la dutasterida en 36 pacientes varones sanos de edades entre 24 y 87 años tras la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida. No se observó ninguna influencia significativa de la edad sobre la exposición de la dutasterida, pero la semivida fue más corta en hombres menores de 50 años de edad. La semivida 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 que puede ejercer 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 la 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 la dutasterida se elimina principalmente a través del metabolismo, se espera que las concentraciones plasmáticas de dutasterida sean elevadas en estos pacientes y la semivida 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, una disminución de la secreción de las glándulas genitales accesorias y una reducción de los índices de fertilidad (provocadas por el efecto farmacológico de dutasterida). Se desconoce la importancia clínica de estos resultados.

Como ocurre 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 detectado 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:

Propilenglicol monocaprilato, tipo II
Butilhidroxitolueno (E321)

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Glicerol
Dióxido de Titanio (E171)

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

Mantener el blíster dentro del envase original de cartón para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Triple blíster de PVC/PE/PVDC/aluminio transparente
10, 30, 50, 60 y 90 cápsulas blandas en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que se debe evitar el contacto con cápsulas rotas. Si se produce cualquier contacto con cápsulas rotas, la zona afectada debe lavarse inmediatamente 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

KRKA, D.D., NOVO MESTO, ŠMARJEŠKA CESTA 6, 8501 NOVO MESTO, ESLOVENIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2016