

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dutasterida Strides 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 oblongas, de color amarillo claro, de gelatina blanda, que contienen un líquido oleoso transparente y están marcadas con un 0,5.

Dimensiones: 18,6 mm x 6,7 mm

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 padecer retención urinaria aguda (RUA) y de intervención quirúrgica en pacientes con síntomas de moderados a graves de HBP.

Consulte la información de la sección 5.1 sobre los efectos del tratamiento y de las poblaciones estudiadas en los ensayos clínicos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Adultos (incluidos los pacientes de edad avanzada):

La dosis recomendada de Dutasterida Strides es una cápsula (0,5 mg) tomada por vía oral una vez al día. Aunque se puede observar una mejoría en una fase temprana del tratamiento, obtener una respuesta puede tardar hasta 6 meses. No se precisan ajustes de la dosis en el caso de pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica:

Dutasterida Strides está contraindicado en niños y adolescentes.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la dutasterida. No se ha previsto ningún ajuste de la dosis en el caso de pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida no se ha estudiado, por lo que debe extremarse la precaución cuando se use en pacientes con una insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.4 y sección 5.2). El uso de dutasterida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Forma de administración

Las cápsulas deben tragarse enteras. No se deben masticar ni abrir, ya que el contacto con el contenido de las cápsulas puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea. Las cápsulas se pueden tomar independientemente de las comidas.

4.3 Contraindicaciones

La dutasterida está contraindicada en:

- Mujeres, niños y adolescentes (ver sección 4.6).
- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo dutasterida, a otros inhibidores de la 5- α -reductasa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La prescripción del tratamiento combinado debe realizarse después de haber evaluado cuidadosamente los riesgos y los beneficios, dado el posible aumento del riesgo de padecer acontecimientos adversos (incluyendo insuficiencia cardíaca) y después de haber considerado otras opciones terapéuticas, inclusive las monoterapias (ver sección 4.2).

Insuficiencia cardíaca:

En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de los acontecimientos notificados, principalmente insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) fue superior entre los pacientes que tomaron la combinación de dutasterida y un alfa-bloqueante, principalmente tamsulosina, que entre los pacientes que no tomaron la combinación. En estos dos ensayos clínicos, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue baja (≤ 1 %) y variable entre los estudios. (Ver sección 5.1).

Efectos sobre el antígeno prostático específico (APE) y detección del cáncer de próstata:

Antes de iniciar el tratamiento con dutasterida y posteriormente de forma periódica, debe realizarse un tacto rectal a los pacientes, así como otras evaluaciones del cáncer de próstata.

La concentración sérica del antígeno prostático específico (APE) es un elemento importante en la detección del cáncer de próstata. La dutasterida provoca un descenso de las concentraciones séricas medias de APE de un 50 % aproximadamente tras 6 meses de tratamiento.

Después de 6 meses de tratamiento con dutasterida, se debe establecer un nuevo valor de referencia de APE de los pacientes tratados con este fármaco. Se recomienda la supervisión periódica posterior de los valores de APE. Un aumento confirmado respecto a la concentración más baja de APE durante el tratamiento con dutasterida puede indicar la presencia de un cáncer de próstata (en concreto, un cáncer de grado alto) o el incumplimiento terapéutico con dutasterida. Este aumento debe evaluarse cuidadosamente aunque los valores sigan estando comprendidos en el intervalo de normalidad establecido para los hombres que no estén tomando un inhibidor de la 5- α -reductasa (ver sección 5.1). Para interpretar un valor del APE de un paciente en tratamiento con dutasterida se debe disponer de los valores de APE previos para su comparación.

El tratamiento con dutasterida no interfiere en el empleo del APE como herramienta de apoyo en el diagnóstico del cáncer de próstata después de haber establecido un nuevo valor de referencia (ver sección 5.1).

Las concentraciones séricas totales de APE vuelven al valor de referencia en el plazo de 6 meses después de interrumpir el tratamiento. La proporción de APE libre/total permanece constante aunque esté bajo la influencia de la dutasterida. Si los facultativos deciden emplear el porcentaje de APE libre como indicador de la detección del cáncer de próstata en varones tratados con dutasterida, no es necesario realizar ningún ajuste a este valor.

Cáncer de próstata y tumores de grado alto:

Los resultados de un ensayo clínico (el estudio REDUCE) llevado a cabo en varones con un riesgo elevado de cáncer de próstata mostraron una mayor incidencia de cánceres de próstata de grado 8-10 en la escala de Gleason en los pacientes tratados con dutasterida, en comparación con el placebo. La relación existente entre la dutasterida y el cáncer de próstata de grado alto no está clara. Los varones que tomen dutasterida deben someterse a evaluaciones periódicas del riesgo de cáncer de próstata, que incluyan los análisis del APE (ver sección 5.1).

Cápsulas rotas

La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que 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, 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 precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Cáncer de mama

En los ensayos clínicos y durante el período de poscomercialización se han notificado casos de cáncer de mama en los varones que tomaban dutasterida (ver sección 5.1). Los facultativos deben indicar a sus pacientes que notifiquen a la mayor brevedad cualquier cambio que perciban en el tejido mamario, como bultos o secreciones del pezón. Actualmente no está clara la existencia de una relación causal entre la incidencia de cáncer de mama en varones y el uso prolongado de dutasterida.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Para obtener información sobre el descenso de las concentraciones séricas de APE durante el tratamiento con dutasterida y las directrices referentes a la detección del cáncer de próstata, ver sección 4.4.

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de la dutasterida

Uso concomitante con CYP3A4 y/o inhibidores de la glucoproteína P:

La dutasterida se elimina principalmente a través de la vía metabólica. Los estudios *in vitro* indican que su metabolismo está catalizado por las enzimas CYP3A4 y CYP3A5. No se han realizado estudios formales sobre interacciones con inhibidores potentes del CYP3A4. No obstante, en un estudio farmacocinético poblacional, las concentraciones séricas de dutasterida fueron de media de 1,6 a 1,8 veces superior, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados de forma simultánea con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados de la CYP3A4 e inhibidores de la glucoproteína P), en comparación con otros pacientes.

La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos que son inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (p. ej., ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol y 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, puede considerarse la posibilidad de reducir la frecuencia de administración de dutasterida si se observan efectos adversos. Debe tenerse en cuenta que, en el caso de la inhibición enzimática, puede prolongarse su larga semivida y alcanzar un nuevo estado de equilibrio puede llevar más de 6 meses de tratamiento simultáneo.

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

Efectos de la dutasterida en la farmacocinética de otros fármacos

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

En un pequeño estudio (n = 24) de dos semanas de duración realizado en varones sanos, la dutasterida (0,5 mg al día) no afectó a la farmacocinética de la tamsulosina ni de la terazosina. En este estudio tampoco se observó ningún indicio de interacción farmacodinámica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Dutasterida está contraindicado en mujeres.

Fertilidad

Se ha notificado que la dutasterida afecta a las características del semen (disminución del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad del espermatozoide) de varones sanos (ver sección 5.1). No se puede excluir la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

Embarazo

Al igual que con otros inhibidores de la 5- α -reductasa, la dutasterida inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y, si se administra a una mujer que esté gestando un feto masculino, puede inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos del feto (ver sección 4.4). Se han encontrado cantidades pequeñas de dutasterida en el semen de sujetos que estaban recibiendo 0,5 mg de dutasterida a diario. Se desconoce si el feto masculino puede verse afectado negativamente en el 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).

Al igual que ocurre con todos los inhibidores de la 5- α -reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su pareja al semen con el uso de un preservativo cuando su pareja esté embarazada o pueda estarlo.

Puede consultar los datos preclínicos en la sección 5.3.

Lactancia

Se desconoce si dutasterida se excreta en la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

DUTASTERIDA EN MONOTERAPIA

Aproximadamente el 19 % de los 2167 pacientes que han recibido dutasterida en los ensayos clínicos en fase III de dos años de duración y controlados con placebo han desarrollado reacciones adversas durante el primer año de tratamiento. La mayoría de estos eventos fueron de intensidad leve a moderada y se dieron en el aparato reproductor. No se observó ningún cambio aparente en el perfil de acontecimientos adversos durante los siguientes 2 años que duraron los estudios de extensión en abierto.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos controlados y tras la comercialización. Las reacciones adversas enumeradas de los ensayos clínicos corresponden a acontecimientos relacionados con el fármaco a juicio del investigador (con una incidencia igual o superior al 1 %) y que han sido notificados 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 obtenido tras la comercialización se han identificado a partir de las notificaciones espontáneas poscomercialización, por lo que se desconoce la incidencia real:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Incidencia a partir de los datos de los ensayos clínicos	
		Incidencia durante el Año 1 de tratamiento (n = 2167)	Incidencia durante el Año 2 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 %
	Alteraciones de la eyaculación*	1,8 %	0,5 %
	Trastornos mamarios ⁺	1,3 %	1,3 %
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas, que incluye erupción, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema	Incidencia estimada a partir de los datos poscomercialización	
		Frecuencia no conocida	
Trastornos psiquiátricos	Estado depresivo	Frecuencia no conocida	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (principalmente, pérdida del pelo del cuerpo), hipertrichosis	Poco frecuentes	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor e hinchazón testicular	Frecuencia no conocida	

* Estos acontecimientos adversos sexuales están asociados al tratamiento con dutasterida (inclusive en monoterapia y en combinación con tamsulosina). Estos acontecimientos adversos pueden perdurar tras la interrupción del tratamiento. Se desconoce el papel que juega la dutasterida en esta persistencia de los síntomas.

⁺ Incluye dolor a la palpación de la mama y aumento del tamaño de la mama.

DUTASTERIDA EN COMBINACIÓN CON EL ALFA-BLOQUEANTE TAMSULOSINA

Los resultados obtenidos a partir del estudio CombAT de 4 años de duración, en el que se compararon las dosis de 0,5 mg de dutasterida (n = 1623) y 0,4 mg de tamsulosina (n = 1611) administradas una vez al día, en monoterapia y en tratamiento combinado (n = 1610) han mostrado que la incidencia de cualquier acontecimiento adverso determinado a juicio del investigador durante el primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento fue del 22 %, 6 %, 4 % y 2 % respectivamente en el caso del tratamiento combinado de dutasterida y tamsulosina, y del 15 %, 6 %, 3 % y 2 % en el caso de la monoterapia con dutasterida y del 13 %, 5 %, 2 % y 2 % en el de la monoterapia con tamsulosina. La mayor incidencia de acontecimientos adversos observados en el grupo de tratamiento combinado el primer año de

tratamiento se debió a una incidencia mayor en este grupo de los trastornos del aparato reproductor, concretamente los trastornos en la eyaculación.

Los siguientes acontecimientos adversos determinados por el 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 estos acontecimientos durante los cuatro años de tratamiento se muestra en la tabla siguiente:

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Incidencia durante el período 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 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.	Impotencia ^c				
	Combinación ^a	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasterida	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
Exploraciones complementarias	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 %
	Alteraciones de 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 mamarios ^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 cardipgénico, 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 (inclusive en monoterapia y en combinación con tamsulosina). Estos acontecimientos

adversos pueden perdurar tras la interrupción del tratamiento. Se desconoce el papel que juega la dutasterida en esta persistencia de los síntomas.

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

OTROS DATOS

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

En los ensayos clínicos y en el uso durante el período poscomercialización se ha notificado cáncer de mama en varones (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 los estudios realizados con 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 la aparición de efectos adversos adicionales a los observados con la dosis terapéutica de 0,5 mg. No existe un antídoto para la dutasterida, por lo que ante una sospecha de sobredosis se debe administrar un tratamiento sintomático y de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la testosterona 5- α reductasa, código ATC: G04C B02.

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

DUTASTERIDA EN MONOTERAPIA

Efectos sobre DHT/Testosterona:

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

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

Efecto en el volumen prostático:

Se han detectado disminuciones significativas del volumen prostático ya en el primer mes tras el inicio del tratamiento y estas reducciones continuaron hasta el Mes 24 ($p < 0,001$). La administración de dutasterida condujo a una disminución media del volumen prostático total del 23,6 % (de un valor inicial de 54,9 ml a 42,1 ml) en el Mes 12, en comparación con una disminución media del 0,5 % (de 54,0 ml a 53,7 ml) en el grupo tratado con placebo. También se observaron reducciones significativas ($p < 0,001$) en el volumen prostático de la zona de transición ya en el primer mes y hasta el Mes 24, con una reducción media del volumen prostático de la zona de transición del 17,8 % (de 26,8 ml al inicio a 21,4 ml) en el grupo de dutasterida, en comparación con un aumento medio del 7,9 % (de 26,8 ml a 27,5 ml) en el grupo de placebo en el Mes 12. La disminución del volumen prostático observada durante los 2 primeros años de tratamiento con enmascaramiento doble se mantuvo durante los 2 años siguientes de los estudios de extensión en abierto. La reducción del tamaño de la próstata conlleva una mejoría de los síntomas y una disminución del riesgo de RUA e intervención quirúrgica relacionada con la HBP.

ENSAYOS CLÍNICOS

Se ha evaluado la administración de 0,5 mg/día de dutasterida o placebo a 4325 sujetos varones con síntomas de moderados a graves de HBP, con volúmenes prostáticos ≥ 30 ml y un valor de APE de entre 1,5 y 10 ng/ml en tres estudios principales, multicéntricos, multinacionales, controlados con placebo, con enmascaramiento doble, de 2 años de duración sobre la eficacia. Los estudios continuaron con una extensión en abierto de hasta 4 años de duración, 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 al grupo tratado con placebo y el 40 % de los aleatorizados al grupo de tratamiento con dutasterida finalizaron el estudio a los 4 años. La mayoría (71 %) de los 2340 pacientes de los estudios de extensión en abierto finalizaron los 2 años adicionales del tratamiento.

Los parámetros de la eficacia clínica más importantes fueron el índice de síntomas de la *American Urological Association* (asociación norteamericana de urología) (IS-AUA), el flujo urinario máximo ($Q_{\text{máx.}}$) y la incidencia de retención urinaria aguda y de intervención quirúrgica relacionada con la HBP.

El IS-AUA es un cuestionario de siete preguntas sobre síntomas relacionados con la HBP, con una puntuación máxima de 35 puntos. La puntuación media basal era aproximadamente de 17. Después de 6 meses, un año 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 observadas entre los grupos fueron estadísticamente significativas. La mejoría observada en el IS-AUA durante los 2 primeros años de tratamiento con enmascaramiento doble se mantuvo durante los 2 años siguientes de los estudios de extensión en abierto.

Q_{máx.} (flujo urinario máximo):

En los estudios, el Q_{máx.} medio inicial fue de 10 ml/s aproximadamente (Q_{máx.} normal ≥ 15 ml/s). Al año y a los dos años de tratamiento, el flujo en el grupo tratado con placebo había mejorado en 0,8 y 0,9 ml/s respectivamente, y en el grupo tratado con dutasterida, en 1,7 y 2,0 ml/s respectivamente. La diferencia observada entre los grupos fue estadísticamente significativa del Mes 1 al Mes 24. El aumento de la tasa de flujo máximo urinario observada durante los 2 primeros años de tratamiento con enmascaramiento doble se mantuvo durante los 2 años siguientes de los estudios de extensión en abierto.

Retención urinaria aguda e intervención quirúrgica

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

La incidencia de intervenciones quirúrgicas relacionadas con la HBP después de dos años fue del 4,1 % en el grupo tratado con placebo y del 2,2 % en el grupo tratado con dutasterida (reducción del riesgo del 48 %). Esta diferencia es estadísticamente significativa e indica que es necesario tratar a 51 pacientes (IC del 95 %: 33-109) durante dos años para evitar un caso de intervención quirúrgica.

Distribución del pelo

Durante el programa en fase III no se estudió formalmente el efecto de la dutasterida en la distribución del pelo. No obstante, los inhibidores de la 5- α -reductasa podrían reducir la pérdida de pelo e inducir el crecimiento de este en los sujetos con un patrón masculino de alopecia (alopecia androgénica masculina).

Función tiroidea:

La función tiroidea se evaluó en un estudio de un año de duración en varones sanos. Las concentraciones de tiroxina libre se mantuvieron estables durante el tratamiento con dutasterida, pero los niveles de TSH aumentaron ligeramente (unos 0,4 μ UI/ml), en comparación con el placebo después de un año de tratamiento. Sin embargo, como las concentraciones de TSH fueron variables, la mediana de los intervalos de TSH (1,4-1,9 μ UI/ml) se mantuvieron dentro de los límites de normalidad (0,5-5/6 μ UI/ml), las concentraciones de tiroxina libre fueron estables dentro del intervalo de normalidad y fueron similares tanto en el grupo tratado con placebo como en el de dutasterida y las variaciones de las concentraciones de TSH no se consideraron clínicamente significativas. En ningún ensayo clínico se ha observado algún indicio de que la dutasterida afecte negativamente a la función tiroidea.

Cáncer de mama:

En los ensayos clínicos de 2 años de duración, que proporcionan una exposición a la dutasterida de 3374 años-paciente, y en el momento del registro en el estudio de extensión en abierto de 2 años de duración, se notificaron 2 casos de cáncer de mama en pacientes tratados con dutasterida y 1 caso en un paciente que recibió placebo. En los ensayos clínicos de 4 años de duración, 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 ha producido ningún caso de cáncer de mama en ninguno de los grupos de tratamiento.

Actualmente no está clara la existencia de una relación causal entre la incidencia de cáncer de mama en varones y el uso prolongado de dutasterida.

Efectos sobre la fertilidad masculina

Se han estudiado los efectos de la dosis de 0,5 mg/día de dutasterida en las características del semen de voluntarios sanos con edades comprendidas entre 18 y 52 años (dutasterida: n = 27, placebo: n = 23) durante 52 semanas de tratamiento y un período de seguimiento posterior al tratamiento de 24 semanas. A las 52 semanas se observó una reducción porcentual media del recuento total de espermatozoides, el volumen de semen y la motilidad de los espermatozoides respecto al valor inicial de un 23 %, un 26 % y un 18 % respectivamente en el grupo tratado con dutasterida, tras el ajuste para tener en cuenta las variaciones en los valores iniciales del grupo placebo. Ni la concentración de espermatozoides ni la morfología del espermatozoide se vieron afectadas. Después de 24 semanas de seguimiento, la variación porcentual media del recuento total de espermatozoides en el grupo tratado con dutasterida siguió siendo un 23 % más baja que al inicio. Aunque los valores medios de todos los parámetros se mantuvieron dentro de los intervalos de normalidad en todos los puntos temporales y no cumplieron los criterios definidos previamente para considerar que se había producido una variación clínicamente significativa (30 %), dos pacientes del grupo con dutasterida presentaron una disminución del recuento de espermatozoides superior al 90 % desde el inicio hasta las 52 semanas y experimentaron una recuperación parcial en el seguimiento de 24 semanas. No se puede excluir la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

DUTASTERIDA EN COMBINACIÓN CON EL ALFA-BLOQUEANTE TAMSULOSINA

En un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos (estudio CombAT) se estudió la pauta posológica de 0,5 mg/día de dutasterida (n = 1623), 0,4 mg/día de tamsulosina (n = 1611) o la combinación de 0,5 mg de dutasterida y 0,4 mg de tamsulosina (n = 1610) en pacientes varones con síntomas de moderados a graves de HBP, con próstatas ≥ 30 ml y valores de APE comprendidos en el intervalo de 1,5-10 ng/ml. Aproximadamente un 53 % de los pacientes había estado expuesto previamente a un tratamiento con un inhibidor de la 5- α -reductasa o un alfa-bloqueante. La variable principal de eficacia durante los dos primeros años de tratamiento fue el cambio en la puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS, *International Prostate Symptom Score*), un cuestionario compuesto por 8 apartados y basado en el IS-AUA, con una pregunta adicional sobre calidad de vida. Las variables secundarias de eficacia a los 2 años incluían el flujo máximo urinario ($Q_{m\acute{a}x.}$) y el volumen prostático. La combinación consiguió una significación estadística en la IPSS desde el Mes 3, en comparación con la dutasterida, y desde el Mes 9 en comparación con la tamsulosina. En cuanto al $Q_{m\acute{a}x.}$, la combinación obtuvo significación estadística a partir del Mes 6, respecto tanto a la dutasterida como a la tamsulosina.

La variable principal de eficacia a los 4 años de tratamiento fue el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer episodio de RUA o intervención quirúrgica relacionada con la HBP. Después de 4 años de tratamiento, el tratamiento combinado redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de RUA o intervención quirúrgica relacionada con la HBP (un 65,8 % de reducción del riesgo $p < 0,001$ [IC del 95 %: de 54,7 % a 74,1 %]) en comparación con la administración de tamsulosina en monoterapia. La incidencia de RUA o

intervención quirúrgica relacionada con la HBP en el Año 4 fue del 4,2 % en el caso del tratamiento combinado y del 11,9 % en el de tamsulosina ($p < 0,001$). En comparación con la dutasterida en monoterapia, el tratamiento combinado redujo el riesgo de RUA o intervención quirúrgica relacionada con la HBP en un 19,6 % ($p = 0,18$ [IC del 95 %: de -10,9 % a 41,7 %]). La incidencia de RUA o intervención quirúrgica relacionada con la HBP en el Año 4 fue del 4,2 % en el caso del tratamiento combinado y del 5,2 % en el de la dutasterida.

Las variables secundarias de eficacia después de 4 años de tratamiento fueron el tiempo transcurrido hasta la progresión clínica (definida como una combinación de: deterioro del IPSS de ≥ 4 puntos, episodios de RUA asociados a la HBP, incontinencia, infección del tracto urinario [ITU] e insuficiencia renal), la variación de la puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS), el flujo urinario máximo ($Q_{\text{máx.}}$) y el volumen prostático. A continuación se muestran los resultados obtenidos tras los 4 años de tratamiento:

Parámetro	Punto temporal	Combinación	Dutasterida	Tamsulosina
RUA o intervención quirúrgica 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	21,5a
IPSS (unidades)	[Inicio] Mes 48 (variación respecto al inicio)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
$Q_{\text{máx.}}$ (ml/s)	[Inicio] Mes 48 (variación respecto al inicio)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Volumen prostático (ml)	[Inicio] Mes 48 (variación porcentual respecto al inicio)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Volumen prostático en la zona de transición (ml) [#]	[Inicio] Mes 48 (variación porcentual respecto al inicio)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Índice de impacto de la HBP (IIB) (unidades)	[Inicio] Mes 48 (variación respecto al inicio)	[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)	[Inicio] Mes 48 (variación respecto al inicio)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Los valores iniciales son valores medios, y las variaciones respecto al inicio son variaciones medias ajustadas.

* La progresión clínica se define como una combinación de: deterioro del IPSS de ≥ 4 puntos, episodios de RUA asociados a la HBP, incontinencia, ITU e insuficiencia renal.

[#] Medido en los centros seleccionados (un 13 % de los pacientes aleatorizados).

^a La combinación alcanzó la significación estadística ($p < 0,001$), en comparación con la tamsulosina en el Mes 48.

^b La combinación alcanzó la significación estadística ($p < 0,001$), en comparación con la dutasterida en el Mes 48.

INSUFICIENCIA CARDÍACA:

En un estudio de 4 años de duración del tratamiento combinado de dutasterida y tamsulosina en la HBP en el que participaron 4844 pacientes varones (el estudio CombAT), la incidencia del término compuesto «insuficiencia cardíaca» fue mayor en el grupo de tratamiento combinado (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 de duración, llevado a cabo en 8231 varones con edades comprendidas entre 50 y 75 años, con una biopsia previa negativa para el cáncer de próstata y con un APE inicial de 2,5-10,0 ng/ml en el caso de los pacientes de entre 50 y 60 años o de 3 ng/ml y 10,0 ng/ml en el de los pacientes mayores de 60 años (estudio REDUCE), se observó una incidencia más elevada del término compuesto «insuficiencia cardíaca» en los pacientes que tomaron 0,5 mg de dutasterida una vez al día (30/4105; 0,7 %) que en los que tomaron placebo (16/4126; 0,4 %). Un análisis retrospectivo de este estudio mostró una incidencia mayor del término compuesto «insuficiencia cardíaca» en pacientes que tomaron dutasterida y un alfa-bloqueante de forma simultánea (12/1152; 1,0 %), que en aquellos que estaban tomando dutasterida sin un alfa-bloqueante (18/2953; 0,6 %), placebo con un alfa-bloqueante (1/1399; <0,1 %) o placebo sin un alfa-bloqueante (15/2727; 0,6 %) (ver sección 4.4).

CÁNCER DE PRÓSTATA Y TUMORES DE GRADO ALTO:

En un estudio comparativo de 4 años de duración de placebo y dutasterida, llevado a cabo en 8231 varones con edades comprendidas entre 50 y 75 años, con una biopsia previa negativa para el cáncer de próstata y un APE inicial de entre 2,5-10,0 ng/ml en el caso de los pacientes con edades de 50-60 años o de 3 ng/ml y 10,0 ng/ml en el de los pacientes mayores de 60 años (estudio REDUCE), se obtuvieron datos de la biopsia de próstata con aguja (requerida por el protocolo principal) de 6706 pacientes, para determinar las puntuaciones de Gleason. En el estudio había 1517 pacientes con un diagnóstico de cáncer de próstata. En los dos grupos de tratamiento, la mayoría de los cánceres de próstata detectables mediante biopsia se diagnosticaron como de grado bajo (grado 5-6 en la escala de Gleason, 70 %).

En el grupo de tratamiento con dutasterida hubo una mayor incidencia de cáncer de próstata con un puntuación de Gleason de 8-10 ($n = 29$; 0,9 %) que en el grupo con placebo ($n = 19$; 0,6 %) ($p = 0,15$). En los Años 1-2, el número de pacientes con cáncer de grado 8-10 en la escala de Gleason fue similar en el grupo tratado con dutasterida ($n = 17$; 0,5 %) y en el grupo con placebo ($n = 18$; 0,5 %). En los Años 3-4, en el grupo de tratamiento con dutasterida se diagnosticaron más cánceres de próstata de grado 8-10 de Gleason ($n = 12$, 0,5 %) que en el grupo con placebo ($n = 1$, <0,1 %) ($p = 0,0035$). No se dispone de datos sobre el efecto de la dutasterida después de 4 años de tratamiento en varones con riesgo de cáncer de próstata. El porcentaje de pacientes diagnosticados con una puntuación Gleason de 8-10 fue coherente a lo largo de los puntos temporales del estudio (Años 1-2 y Años 3-4) en el grupo tratado con dutasterida (0,5 % en cada punto temporal), mientras que en el grupo con placebo, el porcentaje de pacientes con un diagnóstico de cáncer con una puntuación Gleason de 8-10 fue más bajo durante los Años 3-4 que en los Años 1-2 (<0,1 %, en comparación con el 0,5 %, respectivamente) (ver sección 4.4). No hubo ninguna diferencia en la incidencia de los cánceres con una puntuación de 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 y todos los diagnósticos de cáncer de próstata se basaron en biopsias por causa específica, las tasas de cáncer con una puntuación de Gleason de 8-10 fueron de ($n = 8$; 0,5 %) en el caso de la dutasterida, ($n = 11$; 0,7 %) en el de tamsulosina y ($n = 5$; 0,3 %) en el del tratamiento combinado.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 0,5 mg de dutasterida, el tiempo transcurrido hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas de dutasterida es de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60 %. La biodisponibilidad de la dutasterida no se ve afectada por su administración conjunta con 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.

Las concentraciones séricas en el estado de equilibrio (C_{ss}) de aproximadamente unos 40 ng/ml se consiguen después de 6 meses con una pauta posológica de 0,5 mg una vez al día. El promedio del coeficiente de partición de la dutasterida del suero en semen fue de 11,5 %.

Eliminación

La dutasterida se metaboliza ampliamente *in vivo*. *In vitro*, la dutasterida es metabolizada por la CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado.

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

La eliminación de dutasterida es dependiente de la dosis, y el proceso parece realizarse por dos vías de eliminación paralelas, una saturable en las concentraciones clínicamente importantes y otra que no es saturable. Con concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/ml), la dutasterida se elimina rápidamente por las vías de eliminación que dependen de la concentración y por las que no dependen de ella. Las dosis únicas de 5 mg o inferiores mostraron un aclaramiento rápido y una semivida breve de 3-9 días.

Con las concentraciones terapéuticas, tras la administración repetida de 0,5 mg/día, la vía de eliminación más lenta y lineal es la dominante y la semivida es de unas 3-5 semanas.

Población de edad avanzada

La farmacocinética de la dutasterida se evaluó en 36 varones sanos con edades comprendidas 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 a dutasterida, pero la semivida fue más breve en los varones menores de 50 años. La semivida no fue estadísticamente diferente cuando se comparó 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 la dutasterida. No obstante, en la orina humana se recupera menos del 0,1 % de una dosis de 0,5 mg en el estado de equilibrio de dutasterida, por lo que no se prevé ningún aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasterida en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida (ver sección 4.3). Como la dutasterida se elimina principalmente a través de la vía metabólica, se espera que las concentraciones plasmáticas de dutasterida sean elevadas en esta población de 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 carcinogénesis no mostraron ningún riesgo especial para los seres humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción realizados 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 estas observaciones.

Al igual que sucede con otros inhibidores de la 5- α -reductasa, se ha observado feminización de los fetos masculinos 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 masculinos durante exposiciones en sangre suficientemente superiores a las concentraciones esperadas en el semen de humanos. Se desconoce si los fetos masculinos se verán afectados negativamente tras la transferencia seminal de dutasterida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Monocaprilcaprato de glicerol
Butilhidroxitolueno (E-321)

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Glicerol
Glicina
Ácido cítrico anhidro
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)

Tinta de impresión:

Propilenglicol (E-1520)
Óxido de hierro rojo (E-172)
Ftalato de polivinilacetato
Macrogol 400
Hidróxido de amonio (E-527)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/aluminio opaco, que contiene 10, 30, 50, 60 y 90 cápsulas de gelatina blandas.

Frascos de HDPE con cierre de polipropileno de 30 y 90 cápsulas de gelatina blandas.

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 las cápsulas que estén rotas. Si se produce el 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

Strides Arcolab International Ltd.
Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane,
Watford, Hertfordshire WD 189SS
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80633

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2015