

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DUODART®

Cápsulas con cápsula blanda y gránulos entéricos de liberación sostenida.

Dutasterida - Clorhidrato de Tamsulosina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula para uso oral contiene 0,5 mg de Dutasterida y 0,4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina (véase *Lista de Excipientes*).

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Cápsula oblonga de cubierta dura con una tapa de color café y otra tapa de color naranja, con impreso en tinta negra GS 7CZ.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Indicaciones

Indicado para el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB) en hombres con una próstata aumentada.

Dosis y Administración

Varones adultos (incluyendo personas de edad avanzada)

La dosis recomendada de *DUODART®* consiste en una cápsula (0,5 mg/ 0,4 mg) administrada vía oral aproximadamente 30 minutos después de la misma comida, cada día. Las cápsulas deben deglutirse enteras, sin masticarse ni abrirse. El contacto con el contenido de la cápsula dura de Dutasterida podría ocasionar irritación de la mucosa bucofaríngea.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre el perfil farmacocinético de Dutasterida-Tamsulosina. Sin embargo, no se anticipa ajuste alguno en la dosificación de los pacientes con insuficiencia renal (véase *Farmacocinética*).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre el perfil farmacocinético de Dutasterida-Tamsulosina. Por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. (véanse *Advertencias y Precauciones* y *Farmacocinética*).

CONTRAINDICACIONES

DUODART® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa-reductasa, al clorhidrato de Tamsulosina o a cualquier componente de la preparación (véase *Lista de Excipientes*).

El uso de *DUODART*[®] está contraindicado en mujeres y niños (véase *Embarazo y Lactancia*).

Pacientes con historial médico de hipotensión.

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cáncer de próstata

En un estudio de 4 años con más de 8.000 hombres de 50 a 75 años de edad, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un PSA basal entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL (Estudio REDUCE), 1.517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Hubo una incidencia mayor de Gleason 8 a 10 de cánceres de próstata en el grupo AVODART (n=29, 0.9%) comparado con el grupo placebo (n=19; 0,6%). No hubo una incidencia aumentada de Gleason 5-6 ó 7-10 de cánceres de próstata. No se ha establecido que haya una relación causal entre AVODART y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica de estos resultados. Se recomienda que hombres tomando DUODART deben ser evaluados regularmente para el riesgo de cáncer de próstata incluyendo determinación de PSA.

En un estudio de seguimiento adicional de 2 años con los pacientes originales del estudio AVODART de quimioprevención (REDUCE), se diagnosticó un índice bajo de nuevos casos de cáncer de próstata (dutasterida [n=14; 1,.2%] y placebo [n=7; 0,7%]), sin que se identificaran nuevos casos de cánceres de próstata Gleason 8–10.

En un estudio de seguimiento a largo plazo (hasta 18 años) de quimioprevención de otro 5-ARI (finasteride) no mostró diferencia estadísticamente significativa entre finasteride y placebo en las tasas de supervivencia global (HR 1,02; 95% IC 0,97-1,08) o de supervivencia después de los diagnósticos de cáncer de próstata (HR 1,01; 95% IC 0,85-1,20).

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

La concentración de PSA es un elemento importante del proceso de screening para detectar cáncer de próstata.

DUODART[®] ocasiona una disminución en las concentraciones séricas promedio de PSA, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento

Los pacientes que reciben tratamiento con DUODART deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con DUODART. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con DUODART podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata o una falta de cumplimiento de la terapia con DUODART, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5-ARI (véase Estudios Clínicos). En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando DUODART, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

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

Las concentraciones séricas totales de PSA regresan a los valores basales dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

El cociente de PSA libre sobre total, permanece constante aún bajo la influencia de DUODART®. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección del cáncer de próstata en varones sometidos a terapia con DUODART®, no es necesario ajustar su valor.

Los pacientes con BPH deben someterse a una exploración digital rectal, así como a otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con DUODART y periódicamente a partir de entonces.

Eventos adversos cardiovasculares

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

En un meta-análisis de 12 estudios clínicos randomizados, controlados con placebo o con un comparador, (n=18.802) que evaluó los riesgos de desarrollar eventos adversos cardiovasculares por el uso de AVODART (en comparación con los controles), no se encontró un aumento consistente estadísticamente significativo en el riesgo de insuficiencia cardíaca (RR 1,05; 95% IC 0,71; 1,57), de infarto agudo del miocardio (RR 1,00; 95% IC 0,77; 1,30) o de ictus (RR 1,20; 95% IC 0,88; 1,64).

Cáncer de mama

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

Hipotensión

Al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1, se puede presentar hipotensión ortostática en pacientes tratados con Tamsulosina, la cual en raras ocasiones puede producir síncope.

Se aconseja precaución cuando agentes bloqueadores alfa adrenérgicos, incluyendo la tamsulosina, se co-administran con inhibidores de la PDE5. Tanto los bloqueadores alfa adrenérgicos como los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que pueden

disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede potencialmente causar hipotensión sintomática (véase Interacciones).

A los pacientes que comiencen un tratamiento con *DUODART*[®], se les debe advertir que se sienten o se recuesten a los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos y vértigo), hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Síndrome intraoperatorio de iris flácido

Se han observado casos de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS, del inglés Intraoperative Floppy Iris Syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo Tamsulosina. El IFIS podría aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de procedimientos operatorios.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deberán considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con *DUODART*[®], a fin de garantizar que se tomen las medidas adecuadas para tratar el IFIS, en caso de que se presente durante la cirugía.

Se considera anecdóticamente útil la suspensión del tratamiento con Tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero aún no se establece el beneficio ni la duración de la suspensión de la terapia, antes de la cirugía de cataratas.

Cápsulas que presenten derrames

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

Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 (P.Ej. ketoconazol), o en menor grado con inhibidores potentes de CYP2D6 (P.Ej. paroxetina) puede aumentar la exposición a tamsulosina (véase Interacciones). Por lo tanto, el clorhidrato de tamsulosina no se recomienda en pacientes tomando un inhibidor potente de CYP3A4 y debe usarse con precaución en pacientes tomando un inhibidor moderado de CYP3A4 (P.Ej. eritromicina), un inhibidor potente o moderado de CYP2D6, una combinación de ambos inhibidores CYP3A4 y CYP2D6, o en pacientes conocidos por ser pobres metabolizadores de CYP2D6.

Insuficiencia hepática

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

Interacciones

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con *DUODART*[®]. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales.

Dutasterida

Estudios *in vitro* sobre el metabolismo del fármaco demuestran que la Dutasterida se metaboliza a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 humano. Por lo tanto, las concentraciones sanguíneas de Dutasterida podrían aumentar en presencia de inhibidores de la CYP3A4.

Los datos de estudios en Fase II mostraron una disminución en la depuración de Dutasterida cuando ésta se coadministró con los inhibidores de CYP3A4, Verapamilo (37%) y Diltiazem (44%). En contraste, no se observó reducción alguna en la depuración cuando se coadministró amlodipino, otro antagonista del canal de calcio, con Dutasterida. Es improbable que la disminución en la depuración y el aumento subsiguiente en la exposición a la Dutasterida, en presencia de inhibidores de la CYP3A4, sean clínicamente significativos, debido al amplio margen de seguridad (los pacientes han recibido hasta 10 veces la dosis recomendada, durante periodos de hasta seis meses); por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

In vitro, la Dutasterida no se metaboliza a través de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP2D6 del citocromo P450 humano.

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

Estudios *in vitro* demuestran que la Dutasterida no desplaza a la Warfarina, acenocumarol, fenprocumón, Diazepam o Fenitoína, de la proteína plasmática, ni estos compuestos desplazan a la Dutasterida. Entre los compuestos que han sido analizados en cuanto a interacciones medicamentosas en el ser humano se incluyen la Tamsulosina, Terazosina, Warfarina, Digoxina y Colestiramina, y no se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente significativas.

Aunque no se realizaron estudios específicos sobre interacciones con otros compuestos, aproximadamente 90% de los sujetos que participaron en estudios de Fase III realizados a gran escala con Dutasterida, se encontraban tomando otros medicamentos de manera concomitante. En los estudios clínicos, no se observaron interacciones adversas clínicamente significativas, cuando se administró Dutasterida de manera concomitante con hipolipemiantes, inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (ACE, del inglés angiotensin-converting enzyme), agentes bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores del canal de calcio, corticoesteroides, diuréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores tipo V de la Fosfodiesterasa y antibióticos del grupo de las quinolonas.

Tamsulosina

Existe un riesgo teórico de incrementar los efectos hipotensores al administrar Clorhidrato de Tamsulosina de manera concomitante con fármacos que son capaces de reducir la presión arterial, incluyendo agentes anestésicos inhibidores PDE5 y otros

bloqueadores adrenérgicos alfa-1. *DUODART*[®] no debe utilizarse en combinación con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1.

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina y ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A4) resultó en un aumento de la C_{max} y AUC de clorhidrato de tamsulosina por un factor de 2,2 y 2,8 respectivamente. La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina y paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6) resultó en un aumento de la C_{max} y AUC de clorhidrato de tamsulosina por un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente. Se espera un aumento similar en la exposición en metabolizadores pobres de CYP2D6 comparados con metabolizadores extensos cuando se co-administra con inhibidores potentes de CYP3A4. No se han evaluado clínicamente los efectos de la co-administración tanto de inhibidores de CYP3A4 como de inhibidores de CYP2D6 con clorhidrato de tamsulosina, sin embargo, hay un potencial para un aumento significativo en la exposición a la tamsulosina. (Véase Advertencias y Precauciones).

La administración concomitante de Clorhidrato de Tamsulosina (0,4 mg) y Cimetidina (400 mg cada seis horas durante seis días) produjo una reducción en la depuración (26%) y un incremento en el ABC (44%) del Clorhidrato de Tamsulosina. Se debe tener precaución al utilizar *DUODART*[®] en combinación con Cimetidina.

No se ha realizado un estudio definitivo sobre interacciones fármaco-fármaco entre el Clorhidrato de Tamsulosina y la Warfarina. Los resultados de un número limitado de estudios realizados *in vitro* e *in vivo* no son concluyentes. Se debe tener precaución al administrar concomitantemente Warfarina y Clorhidrato de Tamsulosina.

En tres estudios, no se observaron interacciones cuando se administró Tamsulosina (0,4 mg durante siete días, seguidos por 0,8 mg durante siete días) de manera concomitante con Atenolol, Enalapril o Nifedipino durante tres meses; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando estos fármacos son coadministrados con *DUODART*[®].

La administración concomitante de clorhidrato de Tamsulosina (0,4 mg/día durante dos días, seguidos por 0,8 mg/día durante cinco a ocho días) y una dosis intravenosa única de Teofilina (5 mg/kg) no produjo cambio alguno en el perfil farmacocinético de la Teofilina; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

La administración concomitante de Clorhidrato de Tamsulosina (0,8 mg/día) y una dosis intravenosa única de Furosemida (20 mg) produjo una reducción de 11% a 12% en la C_{max} y el ABC del Clorhidrato de Tamsulosina; sin embargo, se espera que estos cambios no sean clínicamente significativos y no es necesario ajustar la dosis.

EMBARAZO Y LACTANCIA

No se han realizado estudios para investigar el efecto que produce *DUODART*[®] en el embarazo, la lactancia y la fertilidad. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales.

Fertilidad

Dutasterida

En voluntarios normales de 18 a 52 años de edad (n=27 Dutasterida, n=23 placebo), se evaluaron los efectos de la administración de 0,5 mg/día de Dutasterida en las características del líquido seminal, a lo largo de 52 semanas de tratamiento y 24

semanas de seguimiento posterior al tratamiento. A las 52 semanas, el promedio de reducción porcentual con respecto a la línea basal en el recuento total de espermatozoides, el volumen seminal y la motilidad de espermatozoides fue de 23%, 26% y 18%, respectivamente, en el grupo tratado con Dutasterida, al realizar ajustes con respecto a los cambios observados a partir de la línea basal en el grupo placebo. La concentración y la morfología de los espermatozoides permanecieron inalteradas. Una vez transcurridas las 24 semanas de seguimiento, el promedio de cambio porcentual en el recuento total de espermatozoides de los pacientes tratados con Dutasterida siguió siendo 23% menor que el de la línea basal. Mientras que los valores promedio de todos los parámetros seminales permanecieron dentro de los intervalos normales en todo momento, por lo cual no llenaron los criterios predefinidos de cambio clínicamente significativo (30%), dos sujetos en el grupo tratado con Dutasterida presentaron reducciones en el recuento de espermatozoides superiores al 90% del valor basal a las 52 semanas, con una recuperación parcial en el periodo de seguimiento de 24 semanas de duración. Se desconoce la significancia clínica del efecto que produce la Dutasterida en las características seminales vinculadas con la fertilidad de cada paciente.

Tamsulosina

No se han evaluado los efectos del Clorhidrato de Tamsulosina en el recuento o la función de los espermatozoides.

Embarazo

El uso de *DUODART*[®] está contraindicado en mujeres.

Dutasterida

La Dutasterida no ha sido estudiada en mujeres porque los datos preclínicos sugieren que la supresión de los niveles circulantes de Dihidrotestosterona es capaz de inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos en fetos masculinos de mujeres expuestas a Dutasterida. Como se han encontrado pequeñas cantidades de Dutasterida en el semen de sujetos que recibían Dutasterida, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo.

Tamsulosina

La administración de clorhidrato de Tamsulosina a ratas y conejas preñadas, a una dosis superior a la terapéutica, no mostró indicios de daño fetal.

Lactancia

El uso de *DUODART*[®] está contraindicado en mujeres.

Se desconoce si la Dutasterida o la Tamsulosina se excretan en la leche materna.

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios para investigar el efecto que produce *DUODART*[®] en la capacidad de desempeñar tareas que requieren discernimiento y habilidades motoras y cognitivas. Sin embargo, se les debe informar a los pacientes sobre la posible ocurrencia de síntomas relacionados con hipotensión ortostática, como mareos, cuando toman *DUODART*[®].

REACCIONES ADVERSAS

No se han realizado estudios clínicos con *DUODART*[®]; sin embargo, a partir del estudio CombAT (Combinación de Avodart (Dutasterida) y Tamsulosina), una comparación de Dutasterida 0,5mg y Tamsulosina 0,4mg, administrados una vez al día durante cuatro años de manera concomitante o como monoterapias, existe información disponible sobre la administración concomitante.

También se presenta información sobre los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales (Dutasterida y Tamsulosina).

Coadministración de Dutasterida y Tamsulosina

Durante el estudio CombAT, se han reportado los siguientes eventos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador (con una incidencia mayor o igual a 1%)

Datos de Estudios Clínicos

Durante el estudio CombAT, se han reportado los siguientes eventos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador (con una incidencia mayor o igual a 1%). <i>Reacción Adversa</i>	<i>Incidencia durante el periodo de tratamiento</i>			
	<i>Año 1</i>	<i>Año 2</i>	<i>Año 3</i>	<i>Año 4</i>
<i>Combinación^a (n)</i>	<i>(n=1610)</i>	<i>(n=1428)</i>	<i>(n=1283)</i>	<i>(n=1200)</i>
<i>Dutasterida</i>	<i>(n=1623)</i>	<i>(n=1464)</i>	<i>(n=1325)</i>	<i>(n=1200)</i>
<i>Tamsulosina</i>	<i>(n=1611)</i>	<i>(n=1468)</i>	<i>(n=1281)</i>	<i>(n=1112)</i>
<i>Disfunción Eréctil^b</i>				
<i>Combinación^a</i>	6%	2%	<1%	<1%
<i>Dutasterida</i>	5%	2%	<1%	<1%
<i>Tamsulosina</i>	3%	1%	<1%	1%
<i>Alteración (disminución) de la libido</i>				
<i>Combinación^a</i>	5%	<1%	<1%	0%
<i>Dutasterida</i>	4%	1%	<1%	0%
<i>Tamsulosina</i>	2%	<1%	<1%	<1%
<i>Trastornos eyaculatorios^b</i>				
<i>Combinación^a</i>	9%	1%	<1%	<1%
<i>Dutasterida</i>	1%	<1%	<1%	<1%
<i>Tamsulosina</i>	3%	<1%	<1%	<1%
<i>Trastornos mamarios^c</i>				
<i>Combinación^a</i>	2%	<1%	<1%	<1%
<i>Dutasterida</i>	2%	1%	<1%	<1%
<i>Tamsulosina</i>	<1%	<1%	<1%	0%
<i>Mareos</i>				
<i>Combinación^a</i>	1%	<1%	<1%	<1%
<i>Dutasterida</i>	<1%	<1%	<1%	<1%
<i>Tamsulosina</i>	1%	<1%	<1%	0%

^a Combinación = Dutasterida 0,5 mg una vez al día más Tamsulosina 0,4 mg una vez al día.

^b Estos eventos adversos de tipo sexual están asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la discontinuación del tratamiento. Se desconoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.

^c Incluye hipersensibilidad e ingurgitación mamarias.

Monoterapia con Dutasterida

Datos de Estudios Clínicos

En tres estudios controlados con placebo, en fase III, para evaluar el tratamiento con Dutasterida (n=2.167) en comparación con el placebo (n=2.158), los eventos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador, que se observaron uno y dos años después de la terapia, fueron similares en cuanto a tipo y frecuencia que los observados en el grupo que recibió monoterapia con Dutasterida en el estudio CombAT (véase la tabla anterior).

En una fase de extensión abierta de estos estudios, no hubo cambios aparentes en el perfil de eventos adversos observados durante un periodo adicional de 2 años.

Datos Posteriores a la Comercialización

Además de los eventos adversos reportados a partir de los datos de estudios clínicos, a continuación se enlistan, por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia, las reacciones adversas posteriores a la comercialización. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy rara ($< 1/10.000$), incluyendo reportes aislados. Las categorías de frecuencia, determinadas por datos posteriores a la comercialización, se refieren a tasas de reporte más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos del sistema inmunitario

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

Alteraciones psiquiátricas

Muy raro: estado de ánimo depresivo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia (pérdida de vello corporal primariamente), Hipertrichosis

Alteraciones del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: Dolor testicular e hinchazón testicular

Monoterapia con Tamsulosina

Datos de Estudios Clínicos y Datos Posteriores a la Comercialización

GSK no cuenta con la base de datos de seguridad de ningún producto con tamsulosina como único ingrediente, por lo cual las reacciones adversas y las categorías de frecuencia que se enlistan a continuación están sustentadas en información disponible para todo el público. En la siguiente tabla, las reacciones comunes y no comunes coinciden con aquellas que fueron identificadas en un conjunto de estudios clínicos, y las categorías de frecuencia generalmente reflejan la incidencia en comparación con el placebo. Las reacciones raras y muy raras coinciden con aquellas que fueron identificadas a partir de reportes posteriores a la comercialización, y las categorías de frecuencia reflejan las tasas de reporte.

	Categoría de Frecuencia			
Clase de Sistema de Órganos	Común ($\geq 1/100$ <1/10)	No común ($\geq 1/1000$ <1/100)	Rara ($\geq 1/10.000$ <1/1.000)	Muy rara (<1/10.000) incluyendo casos aislados
Trastornos cardiacos		Palpitaciones		
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento Diarrea Vómito		
Trastornos generales y en el sitio de administración		Astenia		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos		Síncope	
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Eyacuación anormal			Priapismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis		
Trastornos del sistema inmunitario		Exantema Prurito Urticaria	Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos vasculares		Hipotensión postural ortostática		

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, los reportes de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, durante la cirugía de cataratas, han sido asociados con la terapia con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina (véase Advertencias y Precauciones).

Experiencia post-comercialización: Además en asociación con el uso de tamsulosina, se ha reportado fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, disnea, epistaxis, visión borrosa, trastornos visuales, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y boca seca.

Sobredosis

No hay datos disponibles en relación con la sobredosificación de *DUODART*[®]. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales.

Dutasterida

En estudios realizados en voluntarios, se han administrado dosis únicas de Dutasterida, de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días, sin efectos clínicamente significativos en cuanto a la seguridad. En estudios clínicos, se han administrado dosis diarias de 5 mg durante 6 meses, sin que los pacientes desarrollen efectos adversos adicionales a los observados con la dosis terapéutica de 0,5 mg.

No existe antídoto específico para la Dutasterida; por lo tanto, en caso de que se sospeche una sobredosificación, se debe proporcionar un tratamiento sintomático y complementario, según sea adecuado.

Tamsulosina

En caso de presentarse hipotensión aguda después de una sobredosificación con clorhidrato de Tamsulosina, se deben instituir medidas cardiovasculares complementarias. La restauración de la presión arterial y la normalización de la frecuencia cardíaca podrían lograrse recostando al paciente. Si esto fuera inadecuado, se deberán administrar expansores de volumen y, si fuese necesario, utilizar vasopresores y vigilar y respaldar la función renal, según se requiera. Los datos de laboratorio indican que el Clorhidrato de Tamsulosina tiene un grado de fijación a proteínas plasmáticas de 94% a 99%; por lo tanto, es improbable que la diálisis sea útil para eliminar la Tamsulosina de organismo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

ATC Code

G04C A52

DUODART[®] es una combinación de dos fármacos, con mecanismos de acción complementarios, para mejorar los síntomas en pacientes con HPB: Dutasterida, un inhibidor dual de la 5 α -reductasa (5 ARI, del inglés 5 α -reductase inhibitor) y Clorhidrato de Tamsulosina, un antagonista de los receptores adrenérgicos α 1a.

El perfil farmacodinámico de *DUODART*[®]; como combinación a dosis fija, no se esperaría que los efectos fueran diferentes de aquellos producidos por la Dutasterida y la Tamsulosina co-administradas como componentes separados.

Dutasterida

La Dutasterida es un inhibidor dual de la 5 alfa-reductasa. Inhibe a las isoenzimas tipo 1 y tipo 2 de la 5 alfa-reductasa, las cuales son responsables de la conversión de Testosterona a 5 alfa-dihidrotestosterona (DHT). La DHT es el andrógeno responsable principalmente de la hiperplasia del tejido glandular prostático.

La Dutasterida disminuye las concentraciones de DHT, reduce el volumen prostático, mejora los síntomas de las vías urinarias inferiores y el flujo urinario, y reduce el riesgo de RAO o cirugía relacionada con BPH.

El efecto máximo de las dosis diarias de Dutasterida en la reducción de la concentración de DHT depende de la dosis y se observa dentro de 1 a 2 semanas. Después de 1 semana y 2 semanas de dosificación diaria de 0,5 mg de Dutasterida, las concentraciones séricas medias de DHT se vieron reducidas en 85% y 90%, respectivamente.

En pacientes con HPB tratados con 0,5 mg de Dutasterida al día, la reducción media en la concentración de DHT fue de 94% a 1 año y de 93% a 2 años; asimismo, el incremento medio en la concentración sérica de Testosterona fue de 19%, tanto a 1 y 2 años. Esta es una consecuencia esperada de la inhibición de la 5 alfa-reductasa, la cual no dio lugar a eventos adversos conocidos.

Tamsulosina

La Tamsulosina inhibe los receptores adrenérgicos α_1 en el músculo liso del estroma prostático y el cuello de la vejiga. Aproximadamente el 75% de los receptores prostáticos α_1 son del subtipo α_{1a} .

La Tamsulosina incrementa la velocidad de flujo urinario máximo al reducir la tensión del músculo liso en la próstata y la uretra, aliviando así la obstrucción. También mejora el complejo de síntomas irritantes y obstructivos en los que la inestabilidad vesical y la tensión de los músculos lisos de la vía urinaria inferior desempeñan un papel importante. Los bloqueadores adrenérgicos alfa-1 son capaces de reducir la presión arterial al disminuir la resistencia periférica.

Farmacocinética

Se demostró la bioequivalencia entre la combinación Dutasterida-Tamsulosina y la dosificación concomitante con cápsulas separadas de Dutasterida y Tamsulosina.

El estudio sobre bioequivalencia con dosis únicas fue realizado en estados tanto de ayuno como postprandial. Para el componente Tamsulosina de Dutasterida-Tamsulosina, se observó una reducción de 30% en la Cmax en el estado postprandial, en comparación con el estado de ayuno. La ingestión de alimentos no produjo efecto alguno en el ABC de la Tamsulosina.

Absorción

Dutasterida

La Dutasterida se administra vía oral en solución, como una cápsula de gelatina blanda. Después de la administración de una dosis única de 0,5 mg, se producen concentraciones séricas máximas de Dutasterida en un lapso de 1 a 3 horas.

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

Tamsulosina

El clorhidrato de Tamsulosina es absorbido a nivel intestinal y tiene un nivel de biodisponibilidad casi completo. Después de administrar dosis únicas y múltiples, el Clorhidrato de Tamsulosina exhibe un perfil cinético lineal, alcanzando concentraciones en estado estacionario al quinto día de un régimen posológico de una vez al día. La velocidad de absorción del Clorhidrato de Tamsulosina se ve reducida ingestión reciente de alimentos. El paciente puede promover la uniformidad en el nivel de absorción si siempre toma su dosis de Clorhidrato de Tamsulosina aproximadamente 30 minutos después de la misma comida, cada día.

Distribución

Dutasterida

Los datos farmacocinéticos obtenidos después de administrar dosis orales únicas y repetidas, muestran que la Dutasterida tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 L). La Dutasterida exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas (>99,5%).

Después de la dosificación diaria, las concentraciones séricas de Dutasterida alcanzan un 65% de la concentración en estado estacionario después de 1 mes, y aproximadamente 90% después de 3 meses. Después de 6 meses de dosificación de 0,5 mg una vez al día, se alcanzan concentraciones séricas en estado estacionario (C_{ss}) de aproximadamente 40 ng/mL. En forma similar a las séricas, las concentraciones seminales de Dutasterida alcanzaron el estado estacionario a los 6 meses. Después de 52 semanas de terapia, las concentraciones seminales de Dutasterida promediaron 3,4 ng/mL (intervalo de 0,4 a 14 ng/mL). La repartición de Dutasterida del suero al semen promedió 11,5%.

Tamsulosina

La media del volumen aparente de distribución en estado estacionario del Clorhidrato de Tamsulosina, después de su administración intravenosa a diez varones adultos sanos, fue de 16L, lo cual sugiere que existe distribución en los líquidos extracelulares del organismo.

El Clorhidrato de Tamsulosina tiene un amplio grado de fijación a proteínas plasmáticas humanas (94% a 99%), principalmente a la glucoproteína de ácido alfa-1 (AAG), con una fijación lineal a lo largo de un amplio intervalo de concentraciones (20 a 600 ng/mL).

Biotransformación

Dutasterida

In vitro, la Dutasterida se metaboliza, a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 humano, a dos metabolitos monohidroxilados secundarios, pero no se metaboliza a través de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 o CYP2D6.

Después de la dosificación hasta el estado estacionario, se han detectado en el suero humano Dutasterida inalterada, 3 metabolitos principales (4'-hidroxidutasterida, 1,2-dihidroductasterida y 6-hidroxidutasterida) y 2 metabolitos secundarios (6,4'-dihidroductasterida y 15-hidroxidutasterida), evaluados por respuesta espectrométrica de masa. Los cinco metabolitos séricos humanos de la Dutasterida han sido detectados en el suero de la rata, aunque se desconoce la estereoquímica de las adiciones de hidroxilo en las posiciones 6 y 15 en los metabolitos del ser humano y de la rata.

Tamsulosina

No existe bioconversión enantiomérica de Clorhidrato de Tamsulosina [R(-) isómero] al S(+) isómero en seres humanos. El Clorhidrato de Tamsulosina se metaboliza ampliamente a través de la enzimas del citocromo P450 en el hígado, y menos de 10% de la dosis se excreta de manera inalterada en la orina. Sin embargo, no se ha establecido el perfil farmacocinético de los metabolitos en seres humanos. Los resultados de estudios realizados *in vitro* indican que las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 se encuentran implicadas en el metabolismo de la Tamsulosina, con una menor participación de otras isoenzimas CYP. La inhibición de enzimas hepáticas metabolizantes de fármacos podría ocasionar un incremento en el nivel de exposición a

la Tamsulosina. (véase Advertencias y Precauciones e Interacciones) Los metabolitos del clorhidrato de Tamsulosina experimentan una amplia conjugación a glucurónido o sulfato, antes de su excreción renal.

Eliminación

Dutasterida

La Dutasterida experimenta un amplio metabolismo. Después de la dosificación oral de 0,5 mg/día de Dutasterida hasta alcanzar el estado estacionario en seres humanos, de 1,0% a 15,4% (media de 5,4%) de la dosis administrada se excreta como Dutasterida en las heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales, constituyendo cada uno 39%, 21%, 7% y 7% del material relacionado con el fármaco, y como 6 metabolitos secundarios (menos de 5% cada uno).

En la orina humana sólo se detectan rastros de Dutasterida inalterada (menos de 0,1% de la dosis).

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

Las concentraciones séricas permanecen detectables (mayores de 0,1 ng/mL) por un período de hasta 4 a 6 meses después de la suspensión del tratamiento.

A concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/mL), la Dutasterida se depura rápidamente por las vías de eliminación tanto dependiente como independiente de la concentración. Las dosis únicas de 5 mg, o menores, mostraron indicios de una rápida depuración y una vida media corta de 3 a 9 días.

A concentraciones séricas superiores a 3 ng/mL, la Dutasterida se depura lentamente (0,35 a 0,58 L/h), principalmente por eliminación lineal no saturable, con una vida media terminal de 3 a 5 semanas. A concentraciones terapéuticas, después de la dosificación repetida de 0,5 mg/día, la depuración más lenta es la que domina, y la depuración total es lineal e independiente de la concentración.

Tamsulosina

La vida media de la tamsulosina es de 5 a 7 h. Aproximadamente 10% se excreta de manera inalterada en la orina.

Personas de edad avanzada

Dutasterida

Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de la Dutasterida fueron evaluados en 36 varones sanos, de 24 a 87 años de edad, después de la administración de una dosis única de 5 mg de Dutasterida. El nivel de exposición a la Dutasterida, representado por valores de ABC y Cmax, no fue estadísticamente distinto cuando se compararon grupos de edad. La vida media no fue estadísticamente distinta al comparar el grupo de 50-69 años de edad con el grupo de pacientes mayores de 70 años de edad, intervalo de edad con la mayor incidencia de HPB. Entre los grupos de edad, no se observaron diferencias en el efecto del fármaco, según la medición de la reducción en la

concentración de DHT. Los resultados indicaron que no es necesario ajustar la dosis de Dutasterida con base en la edad.

Tamsulosina

La comparación de estudios entrecruzados de la exposición general (ABC) y la vida media del Clorhidrato de Tamsulosina indican que la eliminación farmacocinética del Clorhidrato de Tamsulosina podría verse ligeramente prolongada en varones de edad avanzada, en comparación con varones voluntarios sanos y jóvenes. La depuración intrínseca es independiente del grado de fijación del clorhidrato de tamsulosina a la AAG, pero disminuye con la edad, dando como resultado un nivel de exposición general (ABC) 40% mayor en sujetos de 55 a 75 años de edad, en comparación con sujetos de 20 a 32 años de edad.

Insuficiencia renal

Dutasterida

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre el perfil farmacocinético de la Dutasterida. Sin embargo, menos de 0,1% de una dosis de 0,5 mg de Dutasterida en estado estacionario se recupera en la orina humana, por lo cual no se anticipa ajuste alguno en la dosificación de los pacientes con insuficiencia renal.

Tamsulosina

El perfil farmacocinético del Clorhidrato de Tamsulosina ha sido comparado en 6 sujetos con insuficiencia renal leve-moderada ($30 \leq CL_{cr} < 70$ mL/min/1,73m²) o moderada-severa ($10 \leq CL_{cr} < 30$ mL/min/1,73m²), y 6 sujetos normales ($CL_{cr} > 90$ mL/min/1,73m²). Como resultado de la alteración en el grado de fijación a la AAG, se observó un cambio en la concentración plasmática general de Clorhidrato de Tamsulosina. No obstante, la concentración libre (activa) de Clorhidrato de Tamsulosina, así como la depuración intrínseca, permanecieron relativamente constantes. Por lo tanto, los pacientes que padecen insuficiencia renal no requieren ajuste alguno en su dosificación de Clorhidrato de Tamsulosina en cápsulas. Sin embargo, no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal ($CL_{cr} < 10$ mL/min/1,73m²).

Insuficiencia hepática

Dutasterida

No se ha estudiado el efecto que produce la presencia de insuficiencia hepática en el perfil farmacocinético de la Dutasterida (véase *Advertencias y Precauciones*). Como la Dutasterida experimenta un amplio metabolismo, es posible que el nivel de exposición a este fármaco sea mayor en aquellos pacientes con insuficiencia hepática.

Tamsulosina

El perfil farmacocinético del Clorhidrato de Tamsulosina ha sido comparado en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clasificación de Child-Pugh: Grados A y B) y 8 sujetos normales. Como resultado de la alteración en el grado de fijación a la AAG, se observó un cambio en la concentración plasmática general de Clorhidrato de Tamsulosina. No obstante, la concentración libre (activa) de Clorhidrato de Tamsulosina no cambia significativamente y sólo se observa un cambio modesto (32%) en la

depuración intrínseca del Clorhidrato de Tamsulosina libre. Por lo tanto, los pacientes que padecen insuficiencia hepática moderada no requieren ajuste alguno en su dosificación de Clorhidrato de Tamsulosina. El Clorhidrato de Tamsulosina no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Estudios Clínicos

Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre la Dutasterida y la Tamsulosina administradas de manera separada o como terapia de combinación

En un estudio multicéntrico, doble ciego, y realizado en grupos paralelos durante más de 4 años, se evaluó la administración de 0,5mg/día de AVODART, 0,4mg/día de tamsulosina, o la coadministración de 0,5mg de AVODART más 0,4mg de tamsulosina, en 4.844 varones con hipertrofia prostática (volumen prostático mayor o igual a 30cc). El criterio principal de valoración de eficacia a los 2 años de tratamiento fue el nivel de mejoría, con respecto a la línea basal, en el Puntaje Internacional de síntomas prostáticos (IPSS, del inglés international prostate symptom score).

La combinación de Dutasterida y tamsulosina proporciona una mejoría en los síntomas superior a la de cada uno de los componentes por separado. Después de 2 años de tratamiento, la terapia de combinación demostró una mejoría media ajustada estadísticamente significativa en las calificaciones de síntomas con respecto a la línea basal, de -6,2 unidades. Las mejorías medias ajustadas en las calificaciones de síntomas, observadas con las terapias individuales, fueron de -4,9 unidades para AVODART y de -4,3 unidades para la Tamsulosina.

La mejoría media ajustada en la velocidad de flujo con respecto a la línea basal fue de 2,4 mL/seg para la combinación, 1,9 mL/seg para AVODART y 0,9 mL/seg para la Tamsulosina. La mejoría media ajustada en el Índice de Impacto de la HPB (BII, del inglés BPH Impact Index), con respecto a la línea basal, fue de -2,1 unidades para la combinación, -1,7 para AVODART y -1,5 para la Tamsulosina. Estas mejorías en la velocidad de flujo y BII fueron estadísticamente significativas para la terapia de combinación, en comparación con ambas monoterapias.

Después de 2 años de tratamiento, la reducción en el volumen prostático total y el volumen de la zona de transición fue estadísticamente significativa para la terapia de combinación, en comparación con la monoterapia con tamsulosina.

El criterio primario de valoración de eficacia a los 4 años de tratamiento, fue el tiempo hasta el primer evento de retención urinaria aguda AUR (del inglés acute urinary retention) o cirugía relacionada con BPH. Después de 4 años de tratamiento, la terapia combinada redujo de una manera estadísticamente significativa el riesgo de desarrollar AUR o necesitar una cirugía relacionada con HPB (reducción de 65,8% en el riesgo, $p < 0,001$ [IC de 95% 54,7% a 74,1%]), en comparación con la monoterapia con Tamsulosina. La incidencia de AUR o cirugía relacionada con HPB hacia el cuarto año fue de 4,2% para la terapia de combinación y de 11,9% para la Tamsulosina ($p < 0,001$). En comparación con la monoterapia con AVODART, la terapia combinada redujo el riesgo de desarrollar AUR o necesitar una cirugía relacionada con HPB en 19,6%; la diferencia observada entre los grupos de tratamiento no fue significativa ($p = 0,18$ [IC de 95% -10,9% a 41,7%]). La incidencia de AUR o cirugía relacionada con HPB hacia el cuarto año fue de 4,2% para la terapia combinada y de 5,2% para AVODART.

La progresión clínica se definió como un término compuesto de empeoramiento de los síntomas, (IPSS), eventos de AUR relacionados con HPB, incontinencia, UTI e insuficiencia renal. La terapia combinada estuvo asociada con una disminución estadísticamente significativa en la tasa de progresión clínica, en comparación con la Tamsulosina ($p < 0,001$, reducción del riesgo de 44,1% [IC de 95 %: 33,6% a 53,0%]), después de 4 años. Las tasas de progresión clínica para la terapia de combinación, la tamsulosina y AVODART fueron: 12,6%, 21,5% y 17,8%, respectivamente.

Del año 2 al año 4, se mantuvo la media ajustada de la mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones de los síntomas (IPSS), con respecto a la línea basal. A los 4 años, las medias ajustadas de las mejorías observadas en las puntuaciones de los síntomas fueron de -6,3 unidades para la terapia de combinación, -5,3 unidades para la monoterapia con AVODART y -3,8 unidades para la monoterapia con tamsulosina.

Después de 4 años de tratamiento, la media ajustada de la mejoría en la velocidad de flujo (Q_{max}), con respecto a la línea basal, fue de 2,4 mL/seg para la terapia de combinación, 2,0 mL/seg para la monoterapia con AVODART y 0,7 mL/seg para la monoterapia con Tamsulosina. En comparación con la Tamsulosina, la media ajustada de la mejoría en la Q_{max} con respecto a la línea basal fue mayor (de una manera estadísticamente significativa) con la terapia de combinación en cada evaluación semestral, del Mes 6 al Mes 48 ($p < 0,001$). En comparación con AVODART, la media ajustada de la mejoría en la Q_{max} con respecto a la línea basal no difirió de una manera estadísticamente significativa con aquella observada con la terapia de combinación ($p = 0,050$ en el Mes 48).

La terapia de combinación fue significativamente superior ($p < 0,001$) a la monoterapia con Tamsulosina y a la monoterapia con AVODART, en cuanto a la mejoría en los parámetros de desenlaces de salud BII y el Estado de Salud relacionado con el HPB (BHS, BPH-related Health Status) a los 4 años. La media ajustada de la mejoría en los BII con respecto a la línea basal fue de -2,2 unidades para la combinación, -1,8 para AVODART y -1,2 para la Tamsulosina. La media ajustada de la mejoría en el BHS con respecto a la línea basal fue de -1,5 unidades para la combinación, -1,3 para AVODART y -1,1 para la Tamsulosina.

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

Dutasterida

Se evaluó la administración de Dutasterida 0,5 mg/día o placebo en 4.325 varones con hipertrofia prostática (volumen prostático mayor de 30 cc) en tres estudios doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo y de 2 años de duración para evaluar la eficacia primaria.

En varones con HPB, la Dutasterida trata y previene la progresión de la enfermedad reduciendo tanto el riesgo de desarrollar RAO (retención aguda de orina) como la necesidad de intervención quirúrgica, y suministrando una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas en las vías urinarias inferiores (LUTS, del inglés lower urinary tract symptoms), la velocidad de flujo urinario máximo (Qmax) y el volumen prostático, en comparación con el placebo. Estas mejorías en los LUTS, la Qmax y el volumen prostático se observaron a lo largo de 24 meses, y los LUTS y la Qmax siguieron mejorando durante un periodo adicional de 2 años, en estudios de extensión abierta. Además, las reducciones en el volumen prostático fueron constantes durante un periodo adicional de 2 años, en estudios de extensión abierta.

Insuficiencia cardiaca

En un estudio de 4 años de comparación de AVODART co-administrado con tamsulosina y AVODART o monoterapia de tamsulosina en hombres con HPB (el estudio CombAT) la incidencia del término compuesto de insuficiencia cardiaca en el grupo de combinación (14/1.610; 0,9%) fue mayor que en cada grupo de monoterapia: AVODART, 4/1.623 (0,2%) y tamsulosina, 10/1.611; (0,6%). El valor estimado de riesgo relativo para el tiempo al primer evento de insuficiencia cardiaca fue de 3,57 [IC de 95% 1,17; 10,8], para el tratamiento de combinación comparado con la monoterapia con AVODART, y de 1,36 [IC de 95% 0,61, 3,07] comparado con la monoterapia con tamsulosina.

En un estudio de quimioprevención comparativo (una comparación de 4 años de placebo y dutasterida en 8.231 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y PSA basal de entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL, (el estudio REDUCE), hubo una mayor incidencia del compuesto de insuficiencia cardiaca en sujetos que tomaron AVODART (Dutasterida) (30/4.105; 0,7%), en comparación con los que tomaron placebo (16/4.126; 0,4%), para un valor estimado de riesgo relativo para el tiempo al primer evento de insuficiencia cardiaca de 1,91 IC de 95% 1,04 1.09; 3,50 3.78]. En un análisis post-hoc del uso concomitante de bloqueadores alfa, hubo una mayor incidencia del compuesto de insuficiencia cardiaca en sujetos que tomaron AVODART y un bloqueador alfa de manera concomitante (12/1.152; 1,0%), en comparación con aquellos que no tomaron AVODART y algún bloqueador alfa de manera concomitante: AVODART sin bloqueador alfa (18/2.953; 0,6%), placebo y algún bloqueador alfa (1/1.399 ; <0,1%), placebo sin bloqueador alfa (15/2.727 ; 0,6 %). No se ha establecido relación causal alguna entre AVODART (solo o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca (véase Advertencias y Precauciones).

Cáncer de Prostata y tumores de alto grado

En un estudio de 4 años de comparación de placebo y AVODART en 8231 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y PSA basal de entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL (el estudio REDUCE), 6.706 sujetos tuvieron datos disponibles de biopsias por punción con aguja, a fin de determinar las puntuaciones de Gleason mediante análisis. Hubo 1.517 sujetos diagnosticados con cáncer de próstata en el estudio. En ambos grupos de tratamiento, la mayoría de los cánceres de próstata detectables mediante biopsia fueron diagnosticados como de bajo grado (Gleason 5-6). Hubo una reducción significativa en los cánceres grado 5-6 de Gleason ($p<0,0001$), y no hubo diferencia alguna en la incidencia de los cánceres grado 7-10 de Gleason ($p=0,81$).

Hubo una incidencia mayor de cánceres de próstata grado 8-10 de Gleason en el grupo tratado con AVODART (n=29; 0,9%), en comparación con el grupo placebo (n=19; 0,6%) (p=0,15). En los Años 1-2, el número de sujetos con cánceres de grado 8-10 de Gleason fue similar en el grupo tratado con AVODART (n=17; 0,5%) y en el grupo placebo (n=18; 0,5%). En los Años 3-4, se diagnosticaron más cánceres de grado 8-10 de Gleason en el grupo tratado con AVODART (n=12; 0,5%), en comparación con el grupo placebo (1, <0,1%) (p=0,0035). No existe información disponible sobre el efecto de dutasterida más allá de los 4 años en hombres con riesgo de desarrollar cáncer de próstata. En el grupo tratado con AVODART, el porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres de grado 8-10 de Gleason fue consistente en todos los periodos de tiempo del estudio (Años 1-2 y Años 3-4) (0,5% en cada periodo de tiempo), mientras que en el grupo placebo, el porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres de grado 8-10 de Gleason fue más bajo durante los Años 3-4 que en los Años 1-2 (<0,1% frente a 0,5%, respectivamente). En un estudio de HPB de 4 años de duración (CombAT), en el cual no hubo biopsias obligatorias por protocolo y todos los diagnósticos de cáncer de próstata estuvieron sustentados por biopsias "con causa", la tasa de cáncer Gleason 8-10 fue (n=8, 0,5%) para Avodart, (n=11, 0,7%) para Tamsulosina y (n=5, 0,3%) para la terapia combinada. (Véase Advertencias y Precauciones).

Los resultados de un estudio epidemiológico, basado en la población (n=174.895) en centros sanitarios de la comunidad mostró que el uso de 5-ARIs para tratar BPH/LUTS no está asociado a un aumento del riesgo en la mortalidad por cáncer de próstata (cociente de riesgo ajustado para riesgos en competencia: 0,85; 95% IC 0,72; 1,01) comparado con el uso de alfa-bloqueadores. Se reportaron resultados similares en un estudio epidemiológico (n=13.892) de hombres con cáncer de próstata en UK (cociente de riesgo ajustado para mortalidad por cáncer de próstata para usuarios de 5-ARI versus no usuarios: 0,86; 95% IC 0,69; 1,06). Un estudio de cohortes prospectivo, el Estudio de Seguimiento de los Profesionales de la Salud (n=38.058), también mostró que el uso de 5-ARI no estaba asociado con cáncer de próstata fatal (HR ajustado: 0,99; 95% IC 0,58; 1,69).

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

En el estudio REDUCE, pacientes con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y PSA basal de entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL, el tratamiento con AVODART ocasionó un decremento en los niveles séricos medios de PSA en aproximadamente 50% después de seis meses de tratamiento, con una gran variabilidad (desviación estándar de 30%) entre los pacientes. La supresión de PSA observada a los seis meses fue similar en hombres que sí desarrollaron o que no desarrollaron cáncer de próstata detectable mediante biopsia durante el estudio. (Véase Advertencias y Precauciones).

Incidencia de cáncer de mama

En estudios clínicos realizados con monoterapia para el tratamiento de la HPB, los cuales brindaron 3.374 años-paciente de exposición a AVODART, hubo 2 casos de cáncer de mama en hombres reportados en los pacientes tratados con AVODART; uno después de 10 semanas de tratamiento y el otro después de 11 meses de tratamiento, así como 1 caso en un paciente que recibió placebo. En estudios clínicos posteriores, 8.231 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, que evaluaron la reducción del riesgo de HPB los cuales proveyeron de 17.489 pacientes/años de exposición a AVODART y 5.027 años/paciente de exposición a la combinación de AVODART y

tamsulosina, no hubo casos de cáncer de mama reportados en ninguno de los grupos de tratamiento.

Dos estudios epidemiológico de casos y controles, uno conducido en una base de datos de salud en US (n=339 casos de cáncer de mama y n=6.780 controles) y el otro en una base de datos de salud en UK (n=398 casos de cáncer de mama y n=3.930 controles), no mostró aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de 5-ARIs (véase Advertencias y Precauciones). Los resultados del primer estudio no identificó una asociación positiva para cáncer de mama en hombres (riesgo relativo por ≥ 1 año de uso antes del diagnóstico de cáncer de mama comparado con < 1 año de uso: 0,70: 95% IC 0,34; 1,45). En el segundo estudio, la proporción de probabilidades estimada para cáncer de mama asociada con el uso de 5-ARIs comparada con no uso fue 1,08: 95% CI 0,62; 1,87).

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

Tamsulosina

La tamsulosina incrementa rápidamente (a partir de una semana) la velocidad de flujo urinario máximo al reducir la tensión del músculo liso en la próstata y la uretra, aliviando así la obstrucción. También mejora el complejo de síntomas irritantes y obstructivos en los que la inestabilidad vesical y la tensión de los músculos lisos de las vías urinarias inferiores desempeñan un papel importante.

Datos Preclínicos de Seguridad

No se han realizado estudios no clínicos con *DUODART*[®]. La Dutasterida y el Clorhidrato de Tamsulosina han sido evaluados ampliamente de manera individual en pruebas de toxicidad en animales, cuyos hallazgos coincidieron con los mecanismos de acción farmacológica característicos de los inhibidores de la 5 alfa-reductasa y los bloqueadores alfa adrenérgicos. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales.

- **Carcinogenicidad, mutagenicidad**

En una amplia gama de pruebas in vitro e in vivo, la Dutasterida y el Clorhidrato de Tamsulosina no mostraron indicios de genotoxicidad.

Dutasterida

En un estudio de carcinogenicidad realizado en ratas, la Dutasterida produjo un incremento en la incidencia de tumores benignos de células intersticiales en los testículos a una dosis alta (158 veces la exposición clínica). Sin embargo, los mecanismos endocrinos aparentemente implicados en la producción de hiperplasia y adenomas de células intersticiales en la rata, no son pertinentes en los seres humanos. En un estudio de carcinogenicidad realizado en ratones, no hubo efectos clínicamente pertinentes en el perfil tumoral.

Tamsulosina

En estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones, el Clorhidrato de Tamsulosina produjo un incremento en la incidencia de cambios proliferativos de las glándulas mamarias en hembras. Estos hallazgos, los cuales probablemente están

mediados por la presencia de hiperprolactinemia y sólo se presentan a niveles elevados de dosificación, no son considerados pertinentes clínicamente.

- **Toxicología reproductiva**

Dutasterida

La Dutasterida produjo una reducción reversible en la fertilidad de ratas macho, lo cual coincide con la actividad farmacológica de la inhibición de la 5 alfa-reductasa en los órganos reproductivos accesorios. Se considera que esto carece de pertinencia clínica porque no se observó efecto alguno en el desarrollo, la concentración o la motilidad de los espermatozoides.

Se observó feminización de los genitales externos en fetos macho de ratas y conejas que recibieron dosis orales de Dutasterida. Sin embargo, la administración intravenosa de Dutasterida a monas Rhesus preñadas, durante el desarrollo embrionario, a dosis de hasta 2.010 nanogramos/animal/día, no produjo toxicidad adversa para la madre o el feto. Esta dosis representa un múltiplo de cuando menos 186 veces (en base de nanogramos/kg) la dosis diaria máxima potencial en una mujer con un peso corporal de 50 kg, resultante de la exposición a 5 mL de semen (asumiendo una absorción de 100%) de un varón tratado con Dutasterida.

Tamsulosina

La administración de dosis elevadas de Clorhidrato de Tamsulosina produjo una reducción reversible en la fertilidad de ratas macho, lo cual probablemente se debe a cambios en el contenido seminal o insuficiencia de eyaculación. No se han evaluado los efectos producidos por la Tamsulosina en los recuentos o la función de los espermatozoides.

La administración de Clorhidrato de Tamsulosina a ratas y conejas preñadas, a una dosis superior a la terapéutica, no mostró indicios de daño fetal.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de Excipientes

Mono-di-glicéridos de ácido caprílico/cáprico (MDC), butilhidroxitolueno (BHT), gelatina, glicerol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, triglicéridos de cadena mediana, lecitina, celulosa microcristalina, ácido metacrílico – copolímero de acrilato etílico, talco, trietil citrato, carragenano E407, cloruro de potasio, óxido de hierro rojo, amarillo 6 FD&C E110, hipromelosa, óxido de hierro negro, cera carnauba, almidón de maíz, agua purificada.

Incompatibilidades

No aplica.

Vida Útil

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a temperaturas de hasta 25°C.

Naturaleza y Contenido del Empaque

DUODART® cápsulas es empaquetado en los siguientes sistemas de empaque-cierre:

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de color blanco opaco con cierres de polipropileno a prueba de niños, con forros de sellado por inducción.

Instrucciones para su Uso/Manejo

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

Número de versión: GDS15IPI12

GlaxoSmithKline