

AVOLVE

DUTASTERIDA CAPSULAS BLANDAS 0,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula para administración oral contiene 0,5 mg de dutasterida (*ver Lista de Excipientes*).

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Cápsulas: cápsulas blandas y oblongas, de color amarillo opaco y apagado, con las siglas GX CE2 impresas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Indicaciones

Tratamiento de la hipertrofia prostática benigna (HPB) sintomática en varones con un aumentado tamaño de próstata

AVOLVE, administrado en combinación con el alfa-bloqueador tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia prostática benigna (HPB) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de síntomas y mejoría del flujo urinario (*ver Estudios Clínicos*).

Dosis y Administración

Varones adultos (incluyendo los de edad avanzada)

AVOLVE puede ser administrado como monoterapia o en combinación con el alfabloqueador tamsulosina (0,4 mg).

La dosis recomendada de *AVOLVE* es de una cápsula (0,5 mg) administrada oralmente una vez al día. Las cápsulas deben deglutirse enteras, por lo cual no deben masticarse ni abrirse, ya que el contacto con el contenido de la cápsula puede causar irritación de la mucosa orofaríngea.

AVOLVE puede tomarse con o sin alimentos.

Aunque puede observarse una mejoría en una etapa temprana, puede ser necesario un tratamiento de por lo menos 6 meses, a fin de evaluar objetivamente si se puede alcanzar una respuesta satisfactoria a la terapia.

CONSIDERACIONES

Para el tratamiento de HBP, *AVOLVE* puede ser administrado solo o en combinación con el alfa-bloqueador tamsulosina (0,4 mg).

Insuficiencia Renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasterida. Sin embargo, no se anticipa ajuste alguno en la dosis para pacientes con insuficiencia renal (*ver Farmacocinética*).

Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasterida. (*ver Advertencias y Precauciones y Farmacocinética*).

Contraindicaciones

AVOLVE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dutasterida, otros inhibidores de la 5-alfa-reductasa, o cualquier otro componente de la preparación (*ver Lista de Excipientes*).

AVOLVE está contraindicado para uso en mujeres y niños (*ver Embarazo y Lactancia*).

Advertencias y Precauciones

Cáncer de próstata

En un estudio de 4 años con mas 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 del de estos resultados. Se recomienda que Hombres tomando AVODART 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 dutasterida 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 (finasterida) no mostró diferencia estadísticamente significativa entre finasterida y placebo en las tasas de sobrevida global (HR 1,02, 95% IC 0,97-1,08) o de sobrevida después de los diagnósticos de cáncer de próstata (HR 1,01; 95% IC 0,85-1,20).

Antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen).

La concentración del antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante del proceso de detección de cáncer de próstata.

AVOLVE causa una disminución en los niveles medios PSA sérico, de aproximadamente 50%, después de 6 meses de tratamiento.

Los pacientes que reciben tratamiento con AVODART deberían tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con AVODART. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento sostenido a partir desde el nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con AVODART podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata o una falta de cumplimiento de la terapia con AVODART y debe evaluarse cuidadosamente, aún si estos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman inhibidores de la 5-ARI. En la interpretación de un valor de PSA para un paciente que recibe Dutasterida, deben buscarse los valores anteriores de PSA para comparar.

El tratamiento con AVOLVE no interfiere con el uso del PSA como herramienta para ayudar en el diagnóstico del cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Los niveles totales de PSA sérico retornan a los valores iniciales dentro del lapso de 6 meses después de haber descontinuado el tratamiento.

La relación entre el PSA total y libre permanece constante aún bajo la influencia de AVOLVE. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en varones sometidos a terapia de Avodart, no es necesario realizar un ajuste en su valor.

Los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con AVODART y periódicamente en lo sucesivo

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 (véase Estudios Clínicos). 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.

Cápsulas que presenten derrames

Dutasteride 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).

Insuficiencia hepática

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

Interacciones

Estudios *in vitro* sobre el metabolismo del fármaco demuestran que dutasterida se metaboliza por la isoenzima CYP3A4 del citocromo humano P450. Por tanto, las concentraciones de dutasterida en la sangre pueden aumentar en presencia de inhibidores del CYP3A4.

Los datos de Fase II mostraron una disminución en la depuración de dutasterida, cuando se coadministró con los inhibidores de la CYP3A4 verapamilo (37%) y diltiazem (44%). En contraste, no se observó disminución en la depuración cuando se coadministró amlodipino, otro antagonista del canal de calcio, con dutasterida.

Es improbable que la disminución de la depuración y el aumento subsiguiente en la exposición a la dutasterida, en presencia de inhibidores de la CYP3A4, sean clínicamente significativas, debido al amplio margen de seguridad (los pacientes han recibido hasta 10 veces la dosis recomendada, hasta por seis meses), por lo tanto no es necesario el ajuste de la dosis.

In vitro, la dutasterida no se metaboliza por las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP2D6 del citocromo P450 humano.

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

Los estudios *in vitro* demuestran que la dutasterida no desplaza a la warfarina, diazepam, acenocumarol, fenprocumol, o fenitoína, de su unión a proteínas plasmáticas, ni estos compuestos desplazan a la dutasterida. Entre los compuestos sometidos a pruebas de interacciones medicamentosas en el ser humano se incluyen tamsulosina, terazosina, warfarina, digoxina, y colestiramina, y no se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente significativas.

Aunque no se realizaron estudios específicos de interacción con otros compuestos, aproximadamente 90% de los sujetos reclutados en estudios amplios de Fase III, que recibieron dutasterida, se encontraban tomando otros medicamentos en forma concomitante. En las pruebas clínicas no se observaron interacciones adversas clínicamente significativas, cuando se coadministró dutasterida con hipolipemiantes, agentes inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal de calcio, corticosteroides, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de la fosfodiesterasa Tipo V, y antibióticos del grupo de las quinolonas.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

En voluntarios sanos de 18 a 52 años de edad (n=27 dutasterida, n=23 placebo) se evaluaron los efectos resultantes de la administración de 0,5 mg /día de dutasterida sobre las características del líquido seminal, a lo largo de 52 semanas de tratamiento y durante 24 semanas de seguimiento posteriores al tratamiento. A las 52 semanas, el promedio de reducción porcentual inicial en el recuento total de espermatozoides, volumen seminal y motilidad de espermatozoides fue de 23%, 26%, y 18%, respectivamente, en el grupo con dutasterida, al realizar ajustes con respecto a los cambios observados a partir de la línea basal en el grupo tratado con 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 basal. Mientras que los valores promedio de todos los parámetros seminales permanecieron dentro de los intervalos normales en todo momento, por lo que no cumplieron con el criterio predefinido de cambio clínicamente significativo (30%), dos sujetos pertenecientes al grupo tratado con dutasterida presentaron disminuciones en el recuento de espermatozoides superiores al 90% del valor registrado en la línea basal a las 52 semanas, con una recuperación parcial en el periodo de seguimiento consistente en 24 semanas. Se desconoce la importancia clínica del efecto de la dutasterida sobre las características seminales vinculadas con la fertilidad de cada paciente.

Embarazo

La dutasterida se contraindica para usarse en mujeres. La dutasterida no ha sido estudiada en mujeres, debido a que 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.

Lactancia

Se desconoce si la dutasterida es excretada en la leche materna.

Efectos en la Capacidad para Conducir y Usar Máquinas

Con base en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la dutasterida, no se esperaría que el tratamiento con este fármaco interfiera con la capacidad de conducir u operar maquinaria.

Efectos Adversos

Datos de Pruebas Clínicas

Monoterapia con AVOLVE para HPB

Los siguientes eventos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador (con una incidencia $\geq 1\%$) han sido comunicados con mayor frecuencia en los tres estudios de Fase III, controlados con placebo, donde el tratamiento con *AVOLVE* se comparó con placebo:

Evento Adverso	Incidencia durante el año 1 tratamiento		Incidencia durante el año 2 tratamiento	
	Placebo (n= 2158)	<i>AVOLVE</i> (n= 2167)	Placebo (n= 1736)	<i>AVOLVE</i> (n= 1744)
Disfunción eréctil*	3%	6%	1%	2%
Alteraciones de libido (disminución) *	2%	4%	<1%	<1%
Trastornos de eyaculación*	<1%	2%	<1%	<1%
Trastornos mamarios+ *	<1%	1%	<1%	1%

* Estos eventos adversos sexuales están asociados al tratamiento con dutasterida (tanto en monoterapia, como en combinación con la tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la discontinuación del tratamiento. El rol de la dutasterida en esta persistencia es desconocido.

+ incluye hipersensibilidad mamaria y ginecomastia.

No hubo ningún cambio aparente en el perfil de eventos adversos durante un periodo de 2 años adicionales en estudios abiertos de extensión.

Terapia Combinada de *AVOLVE* y Tamsulosina para HPB

Los siguientes eventos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador, (con una tasa de incidencia de mayor o igual al 1%) han sido notificados en el análisis a 2 años de duración del Estudio CombAT (Combinación de *AVOLVE* y Tamsulosina), el cual consistió en comparar 0,5 mg de *AVOLVE* y 0,4 mg de tamsulosina, administrados una vez al día, durante cuatro años, ya sea en combinación o como monoterapia.

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)
Dutasteride	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
Tamsulosina	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Impotencia ^b				
Combinación ^a	6%	2%	<1%	<1%
Dutasteride	5%	2%	<1%	<1%
Tamsulosina	3%	1%	<1%	1%
Alteración de la libido ^b (Disminución)				
Combinación ^a	5%	<1%	<1%	0%
Dutasteride	4%	1%	<1%	0%
Tamsulosina	2%	<1%	<1%	<1%
Trastornos de la eyaculación ^b				
Combinación ^a	9%	1%	<1%	<1%
Dutasteride	1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosina	3%	<1%	<1%	<1%
Trastornos mamarios ^c				
Combinación ^a	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	2%	1%	<1%	<1%
Tamsulosina	<1%	<1%	<1%	0%
Mareos				
Combinación ^a	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	<1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosina	1%	<1%	<1%	0%

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

^b Estos eventos adversos sexuales están asociados al tratamiento con dutasterida (tanto en monoterapia, como en combinación con la tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la discontinuación del tratamiento. El rol de la dutasterida en esta persistencia es desconocido.

^c Incluye hipersensibilidad mamaria y ginecomastia

Datos posteriores a la Comercialización

Más adelante se listan, por clase de sistemas de órganos y frecuencia de ocurrencia, los eventos relacionados con el medicamento. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$) con inclusión de comunicaciones aisladas. Las categorías de frecuencia, determinadas por datos posteriores a la comercialización, se refieren a tasas comunicadas más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos del sistema inmunitario.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia (pérdida del vello corporal, principalmente), Hipertrichosis.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama.

Muy raros: Dolor e inflamación testicular

Sobredosis

En estudios realizados en voluntarios, se administraron dosis únicas de dutasterida, de hasta de 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) por 7 días, sin observar eventos de seguridad significativos. En las pruebas clínicas los pacientes han recibido dosis diarias de 5 mg, durante 6 meses, sin efectos adversos adicionales a los observados con la dosis terapéutica de 0,5 mg.

No existe algún antídoto específico para la dutasterida; por tanto, en casos de sospecha de sobredosificación, debe proporcionarse un tratamiento sintomático y de soporte según sea apropiado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

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

Efectos en la DHT/Testosterona

El efecto máximo que exhiben las dosis diarias de *AVOLVE* sobre la reducción en los niveles de la DHT, depende de la dosis y se observa dentro de un periodo de 1 a 2 semanas. Después de la semana 1 y la semana 2 de administración de dosis diarias de 0,5 mg de *AVOLVE*, las concentraciones medias de DHT en el suero se redujeron en un 85% y 90%, respectivamente.

En los pacientes con BPH tratados con 0,5 mg de dutasterida al día, la disminución de la media de DHT fue del 94% a 1 año y de 93% a 2 años; asimismo, el aumento medio de la testosterona en el suero fue de 19%, tanto en el año 1 como en el año 2. Esta es una

consecuencia esperada de la inhibición de la 5 alfa-reductasa, la cual no dio lugar a eventos adversos conocidos.

Farmacocinética

Absorción

La dutasterida se administra por vía oral en solución como una cápsula de gelatina blanda. Después de la administración de una sola dosis de 0,5 mg, se producen concentraciones máximas de dutasterida en el suero dentro de un lapso de 1 a 3 horas.

La biodisponibilidad absoluta en el hombre es de aproximadamente 60%, en relación a una infusión intravenosa de 2 horas. La biodisponibilidad de la dutasterida no se ve afectada significativamente por los alimentos.

Distribución

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

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

Biotransformación

In vitro, la dutasterida se metaboliza a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P₄₅₀ humano, a dos metabolitos menores monohidroxilados, pero no se metaboliza por CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ni CYP2D6.

Después de la dosificación a 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 menores (6,4'-dihidroxidutasterida y 15-hidroxidutasterida), evaluados por respuesta de espectrometría de masa. Los cinco metabolitos de dutasterida del suero humano fueron detectados en suero de rata; aunque no se conoce la estereoquímica de las adiciones de hidroxilo en las posiciones 6 y 15 en los metabolitos del ser humanos y de la rata.

Eliminación

La dutasterida se metaboliza ampliamente. Después de la dosificación oral de 0,5 mg/día de dutasterida, a estado estacionario en seres humanos, de un 1,0% a 15,4% (media 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, así como 6 metabolitos menores (menos de un 5% cada uno).

En la orina humana, sólo se detectan trazas de dutasterida inalterada (menos del 0,1% de la dosis después de la discontinuación del tratamiento).

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

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de la dutasterida puede describirse como un proceso de absorción de primer orden y dos vías de eliminación paralelas, una saturable (dependiente de la concentración) y una no saturable (independiente de la concentración).

A concentraciones bajas en el suero (menos de 3 ng/mL), la dutasterida se depura rápidamente por dos vías de eliminación, una en forma dependiente de la concentración y otra independiente de la misma. Las dosis únicas de 5 mg ó 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/hora) principalmente por eliminación lineal, no saturable con una vida media terminal de 3 a 5 semanas. A concentraciones terapéuticas, después de la administración de dosis repetidas de 0,5 mg/día, la depuración más lenta es la que domina y la depuración total es lineal e independiente de la concentración.

Personas de edad avanzada

Se realizó una evaluación de la farmacocinética y la farmacodinamia de la dutasterida en 36 varones sanos, de 24 y 87 años de edad, después de la administración de una sola dosis de 5 mg de dutasterida. La exposición a la dutasterida, representada por los valores de ABC y C_{máx}, no fue estadísticamente diferente cuando se compararon los grupos de edad. La vida media no fue estadísticamente distinta al comparar el grupo con edades de 50-69 años con el grupo de pacientes mayores de 70 años, que constituye la edad de la mayoría de los hombres con HPB. Entre los grupos de edad, no se observaron diferencias en el efecto del fármaco, de acuerdo con lo determinado mediante la reducción de la DHT. Los resultados indicaron que no es necesario realizar ajuste alguno en la dosis de dutasterida con base en la edad.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la dutasterida. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg de dutasterida de 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.

Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. Dado que la dutasterida es eliminada principalmente a través de metabolización, se espera que los niveles plasmáticos sean más altos en estos pacientes, y también se espera que la vida media sea más prolongada. (Véase *Advertencias y Precauciones*).

Estudios Clínicos

Monoterapia con AVOLVE para HPB

Se evaluó una dosis de 0,5 mg/día de dutasterida, o placebo, en 4.325 varones con próstatas aumentadas de tamaño (mayores de 30 cc), en tres estudios multicéntricos de eficacia primaria, doble-ciego, controlado con placebo y de 2 años de duración.

En hombres con HPB, *AVOLVE* trata y previene la progresión de la enfermedad, al reducir el riesgo, tanto de retención aguda de orina (RAO) como de necesidad de la intervención quirúrgica (IQ) y proporcionando una mejoría estadísticamente significativa en los síntomas de las vías urinarias inferiores (LUTS, del inglés lower urinary tract symptoms), en la tasa máxima de flujo urinario (Q_{máx}) y en el volumen prostático, en relación con el placebo. Estas mejorías en LUTS, Q_{máx} y volumen prostático fueron evidentes una vez transcurridos 24 meses, y los LUTS y Q_{máx} continuaron mejorando durante 2 años adicionales en estudios abiertos de extensión. Además, las reducciones en el volumen prostático se sostuvieron por 2 años adicionales en estudios abiertos de extensión.

Terapia de combinación de *AVOLVE* y Tamsulosina para HBP

En un estudio multicéntrico, doble ciego, realizado en grupos paralelos durante 2 años, se evaluó la administración de 0,5mg/día de *AVOLVE*, 0,4mg/día de tamsulosina, o la combinación de 0,5mg de *AVOLVE* más 0,4 mg de tamsulosina, en 4.844 sujetos varones que presentaban próstatas agrandadas (mayores o iguales a 30cc). El criterio principal de valoración 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).

Después de 2 años de tratamiento, la terapia de combinación demostró una mejoría media ajustada estadísticamente significativa, en el puntaje de síntomas prostáticos con respecto a la basal, de -6,2 unidades. Las mejorías medias ajustadas en los puntajes de síntomas prostáticos, observadas con las terapias individuales, fueron de -4,9 unidades para *AVOLVE* y de -4,3 unidades para la tamsulosina. La mejoría media ajustada en la tasa de flujo con respecto a la basal fue de 2,4 ml/seg para la combinación, 1,9 ml/seg para *AVOLVE* y 0,9 ml/seg para la tamsulosina. La mejoría media ajustada en el Índice de Impacto de la HPB (BII), con respecto a la basal, fue de -2,1 unidades para la combinación, -1,7 para *AVOLVE* y -1,5 para la tamsulosina.

La reducción en el volumen total de la próstata y el volumen de la zona de transición, después de 2 años de tratamiento, fue estadísticamente significativo 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 (RAO) o cirugía relacionada con HPB. Después de 4 años de tratamiento, la terapia combinada redujo de una manera estadísticamente significativa el riesgo de desarrollar RAO o necesitar una cirugía relacionada con el 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 RAO o cirugía relacionada con el HPB hacia el año 4 fue de 4,2% para la terapia combinada y de 11,9% para la tamsulosina ($p < 0,001$). En comparación con la monoterapia con *AVOLVE*, la terapia combinada redujo el riesgo de desarrollar RAO o necesitar una cirugía relacionada con el 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 RAO o cirugía relacionada con HPB hacia el año 4 fue de 4,2% para la terapia de combinación y de 5,2% para *AVOLVE*.

La progresión clínica se definió como un término compuesto de empeoramiento de los síntomas, puntaje de síntomas prostáticos, eventos de RAO 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 AVOLVE 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 el puntaje de los síntomas prostáticos (IPSS), con respecto a la línea basal. A los 4 años, las medias ajustadas de las mejorías observadas en el puntaje de los síntomas prostáticos fueron de -6,3 unidades para la terapia combinada, -5,3 unidades para la monoterapia con AVOLVE y -3,8 unidades para la monoterapia con tamsulosina.

Después de 4 años de tratamiento, la media ajustada de la mejoría en la tasa de flujo (Qmax), con respecto a la basal, fue de 2,4 ml/seg para la terapia combinada, 2,0 ml/seg para la monoterapia con AVOLVE y 0,7 ml/seg para la monoterapia con tamsulosina. En comparación con la tamsulosina, la media ajustada de la mejoría en la Qmax con respecto a la basal fue mayor (de una manera estadísticamente significativa) con la terapia combinada en cada evaluación semestral, del mes 6 al mes 48 ($p < 0,001$). En comparación con AVOLVE, la media ajustada de la mejoría en la Qmax con respecto a la 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 AVOLVE, en cuanto a la mejoría en los parámetros de desenlaces de salud BII y el Estado de Salud relacionado con el HPB 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 AVOLVE 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 AVOLVE y -1,1 para la tamsulosina.

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

Insuficiencia Cardíaca

En una comparación de 4-años de duración coadministrando dutasterida con Tamsulosina o tamsulosina en monoterapia en sujetos con HPB (Estudio CombAT), la incidencia del término compuesto de insuficiencia cardíaca fue mayor en el grupo de combinación (14/1610; 0,9%) que en el grupo de monoterapia: AVOLVE, 4/1623 (0,2%) y tamsulosina, 10/1611, (0,6%). El valor estimado de riesgo relativo para el tiempo hasta primer evento de insuficiencia cardíaca fue de 3,57 [IC de 95%: 1,17; 10,8], para el tratamiento de combinación comparado con la monoterapia con AVOLVE, y de 1,36 [IC de 95%: 0,61; 3,07] comparado con la monoterapia con tamsulosina.

En un estudio de quimioprevención comparativo de 4 años de placebo y dutasterida en 8.231 sujetos de edades comprendidas entre 50 y 75, con biopsia inicial negativa para cáncer prostático y PSA basal entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL (Estudio REDUCE) hubo una incidencia más alta del término compuesto insuficiencia cardíaca en sujetos que tomaban Dutasterida (30/4.105; 0,7%) versus placebo (16/4.126; 0,4%) con una estimación del riesgo relativo en el tiempo hasta el primer evento de insuficiencia cardíaca de 1,91 [95% CI 1,04; 3,50]. En un análisis post-hoc del uso concomitante de alfa bloqueadores, hubo más alta incidencia de insuficiencia cardíaca en sujetos que recibían concomitantemente Dutasterida

y alfa bloqueadores (12/1.152; 1,0%), comparado con sujetos que no tomaban concomitantemente Dutasterida y un alfa bloqueador: Dutasterida sin alfa bloqueador (18/2.953; 0,6%), placebo con alfa bloqueador (1/1.399; <0,1%), placebo sin alfa bloqueador (15/2.727; 0,6%). No existe relación causal establecida entre dutasterida (sola o en combinación con alfa bloqueadores) y la insuficiencia cardiaca (véase Advertencias y Precauciones).

Cáncer de próstata y tumores de grado alto

En una comparación de 4-años entre placebo y dutasterida en 8.231 sujetos de edades comprendidas entre 50 y 75 años, con biopsia inicial negativa para cáncer prostático y PSA basal entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL (Estudio REDUCE) 6.706 sujetos tuvieron datos disponibles de biopsias por punción con aguja para análisis, a fin de determinar las Puntuaciones de Gleason. Hubo 1.517 sujetos a quienes se les diagnosticó cáncer de próstata en el estudio. La mayoría de los cánceres de próstata detectables mediante biopsia en ambos grupos de tratamiento fueron diagnosticados como de grado bajo (Gleason 5-6). No hubo diferencia alguna en la incidencia de de cáncer grado 7-10 según Gleason (p=0,81).

Hubo mayor incidencia de cánceres grados de Gleason 8-10, en el grupo tratado con *Dutasterida* (n=29, (0,9%)), en comparación con el grupo que recibió placebo (n=19, (0,6%)) (p=0,15). En los Años 1-2, el número de sujetos con cánceres grados de Gleason 8-10 fue similar en el grupo tratado con Dutasterida (n=17, (0,5%)) y en el grupo placebo (n=18, (0,5%)). En los Años 3-4, se diagnosticaron más casos de cáncer grado Gleason 8-10 en el grupo tratado con Dutasterida (n=12, (0,5%)), en comparación con el grupo placebo (n=1, <0,1%) (p=0,0035). *No hay datos disponibles del efecto de dutasterida sobre el riesgo de cáncer de próstata más allá de los 4 años de seguimiento.* El porcentaje de sujetos con un diagnóstico de cáncer grado Gleason 8-10 fue consistente a lo largo de los periodos del estudio (Años 1-2 y Años 3-4) en el grupo tratado con dutasterida (0,5% en cada periodo de tiempo), mientras que en el grupo placebo, el porcentaje de sujetos con un diagnóstico de cáncer grado Gleason 8-10 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), donde no se practicaron biopsias obligatorias por protocolo y en el que todos los diagnósticos de cáncer de próstata se realizaron a travs de biopsias justificadas por la evaluación clínica, *la tasa de cánceres grado Gleason 8-10 para Dutasterida fue (n=8; 0,5%), para Tamsulosina (n=11; 0,7%) y para la terapia de combinación (n=5; 0,3%)* (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 inicial negativa para cáncer prostático y PSA basal entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL (Estudio REDUCE). En la población del estudio REDUCE, el tratamiento con AVOLVE ocasionó una disminución en las concentraciones séricas medias de PSA en aproximadamente 50% después 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 los hombres desarrollaran o no desarrollaran 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 3374 años-paciente de exposición a AVOLVE, hubo 2 casos de cáncer de mama en hombres reportados en los pacientes tratados con AVOLVE; 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 subsiguientes para evaluar la reducción del riesgo de HPB en 8,231 sujetos de 50 a 75 años con biopsia inicial negativa para cáncer de próstata y PSA basal entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL, los cuales brindaron 17.489 años-paciente de exposición a AVOLVE y 5.027 pacientes-años de exposición a la combinación de AVOLVE y Tamsulosina, no hubo casos de cáncer de mama reportados en ninguno de los grupos de tratamiento.

Dos estudios epidemiológicos de casos y controles, uno conducido en una base de datos de salud en USA (n=339 casos de cáncer de mama y n=6.780 controles) y el otro en una base de datos de salud en RU (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.

Datos Pre-Clínicos de Seguridad

A exposiciones considerablemente superiores a las de la dosis clínica, se observaron efectos reversibles e inespecíficos, relacionados con el sistema nervioso central, en ratas (425 veces) y en perros (315 veces).

Otros hallazgos de toxicidad reproductiva coincidieron con la actividad farmacológica de la inhibición de la 5 alfa-reductasa. En ratas y perros machos, éstos incluyeron efectos sobre los órganos reproductores auxiliares y, en ratas macho, una disminución reversible en la fertilidad. Se considera que esto no tiene relevancia clínica, pues no hubo efecto alguno sobre el desarrollo, concentración y movilidad de los espermatozoides. Se notó feminización de los órganos genitales externos en embriones masculinos de ratas hembra y conejas que recibieron dutasterida por vía oral. Sin embargo, la administración intravenosa de dutasterida a monas Rhesus preñadas, durante el desarrollo embriofetal, a dosis de hasta 2010 ng/animal/día, no produjo toxicidad materna o fetal adversa. Esta dosis representa un múltiplo de al menos 186 veces (en base a ng/kg) de la dosis diaria máxima potencial en una mujer de 50 kg, como resultado de la exposición a 5 mL de semen (asumiendo una absorción del 100%) de un hombre tratado con dutasterida.

En una amplia gama de pruebas de mutagenicidad, la dutasterida no fue genotóxica.

En un estudio de carcinogenicidad realizado en ratas, hubo un aumento de tumores benignos de células intersticiales en los testículos, al administrar una dosis alta (158 veces la exposición clínica). Sin embargo, los mecanismos endocrinos que se cree están implicados en la producción de hiperplasia y adenomas de células intersticiales en rata, no son pertinentes en los humanos. En un estudio de carcinogenicidad realizado en ratones, no hubo efectos clínicamente relevantes sobre el perfil tumoral.

CARACTERISTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de Excipientes

Contenido de la cápsula: mono y diglicéridos de ácido caprílico/cáprico; hidroxitolueno butilado.

Cubierta de la Cápsula: gelatina; glicerol; dióxido de titanio (E171, CI 77891); Óxido de hierro amarillo (E172, CI 77492); Triglicéridos de cadena mediana y lecitina como lubricantes de la cápsula.

Incompatibilidades

No aplicable

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones Especial para el Almacenamiento

No almacenar a temperaturas superiores a 30°C.

Naturaleza y Contenido del Recipiente

Envases alveolados (Blísters) de película opaca de PVC/PVDC/aluminio, empacados en cajas de cartón.

Instrucciones para su Uso/Manejo

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

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Versión número:GDS20IPI17



AVOLVE es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline