Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0167

BUENOS AIRES, 07 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020680-10-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AVODART / DUTASTERIDE, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS 0,50mg; aprobada por Certificado Nº 52.808.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

DISPOSICIÓN Nº 0167

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Que a fojas 117 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AVODART / DUTASTERIDE, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS 0,50mg, aprobada por Certificado Nº 52.808 y Disposición Nº 0891/06, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 14 a 24, 25 a 35 y 36 a 46.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0891/06 los prospectos autorizados por las fojas 14 a 24, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.808 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020680-10-5

DISPOSICION Nº 0167

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0167..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.808 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AVODART / DUTASTERIDE, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS 0,50mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0891/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-023683-05-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5695/09.-	Prospectos de fs. 14 a 24, 25 a 35 y 36 a 46, corresponde desglosar de fs. 14 a 24.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.808 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....07 ENE 2011.....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-020680-10-5

DISPOSICIÓN Nº 0167

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

A.N.M.A. FOLIO 14 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

AVODART®
DUTASTERIDE 0,50 mg
Cápsulas blandas

Venta Bajo Receta | Industria Francesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada cápsula blanda de **Avodart®** contiene:
Dutasteride 0,50 mg; Mono y diglicéridos del ácido caprílico/cáprico 349,50 mg; Hidroxitolueno butilado 0,035 mg; Gelatina 157,40 mg; Glicerol 89,90 mg; Dióxido de Titanio E171 1,70 mg; Óxido de hierro amarillo E172 0,20 mg; Tinta roja de impresión c.s.; Triglicéridos de cadena media c.s.; Lecitina c.s.; Macrogol c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Inhibidores de la testosterona–5–α–reductasa (Código ATC: G04CB02).

INDICACIONES:
Tratamiento de síntomas moderados a severos de la hiperplasia prostática benigna (HPB).
Reducción en el riesgo de retención urinaria aguda (RUA) y cirugía en pacientes con síntomas moderados a severos de HPB.
Además, **Avodart®** en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia prostática benigna (HPB) reduciendo el tamaño de la próstata, aliviando los síntomas y mejorando el flujo urinario.
Ver **Propiedades farmacodinámicas**, **'Estudios Clínicos'** para obtener información sobre los efectos del tratamiento y poblaciones de pacientes estudiadas en ensayos clínicos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Propiedades farmacodinámicas:
Dutasteride reduce los niveles circulantes de la dihidrotestosterona (DHT) inhibiendo las isoenzimas de la 5-α-reductasa, tanto del tipo 1 como del tipo 2, las cuales son responsables de la conversión de la testosterona en 5-α-DHT.

Avodart® como monoterapia:
Efectos sobre DHT/Testosterona:
El efecto de la dosis diaria de **Avodart®** sobre la reducción en la DHT, depende de la dosis y se observa dentro de 1-2 semanas (85% y 90% de reducción, respectivamente).
En pacientes con HPB tratados con 0,5 mg/día de dutasteride, la mediana de reducción en la DHT sérica fue del 94% a 1 año y del 93% a los 2 años y la mediana de aumento en la testosterona sérica fue del 19% tanto a 1 como a 2 años.

Efecto sobre el volumen de la próstata:
Se han detectado reducciones significativas en el volumen de la próstata apenas un mes después del inicio del tratamiento y las reducciones continuaron hasta el mes 24 ($p<0,001$). **Avodart®** condujo a una reducción promedio del volumen total de la próstata del 23,6% (de 54,9 cc en el nivel basal hasta 42,1 cc) en el mes 12, comparado con una reducción promedio del 0,5% (de 54,0 cc hasta 53,7 cc) en el grupo de placebo. También ocurrieron reducciones significativas ($p<0,001$) en el volumen de la zona de transición de la próstata apenas un mes después hasta el mes 24, con una reducción promedio en el volumen de la zona de transición de la próstata del 17,8% (de 26,8 cc en el nivel basal hasta 21,4 cc) en el grupo de **Avodart®** comparado con un aumento promedio del 7,9% (de 26,8 cc hasta 27,5 cc) en el grupo de placebo en el mes 12. La reducción del volumen de la próstata observado durante los 2 primeros años del tratamiento a doble ciego, se mantuvo durante los 2 años adicionales en los estudios de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D'Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 15 MESA DE ENTRADAS

extensión abiertos. La reducción del tamaño de la próstata conduce a una mejoría de los síntomas y una reducción del riesgo de RUA (retención urinaria aguda) y cirugía relacionada con HPB.

Estudios Clínicos:
Se evaluó en tres estudios doble ciego, controlados con placebo, multinacionales, multicéntricos, la eficacia primaria durante 2 años de **Avodart®** 0,5 mg/día o placebo en 4.325 sujetos de sexo masculino con síntomas moderados a severos de HPB que tenían próstatas de ≥30 cc y un valor de PSA dentro del rango de 1,5-10 ng/ml. Los estudios continuaron luego con una fase de extensión abierta de 4 años con todos los pacientes que permanecieron en el estudio recibiendo dutasteride a la misma dosis de 0,5 mg. El 37% de los pacientes inicialmente randomizados con placebo y el 40% de los pacientes randomizados con dutasteride permanecieron en el estudio hasta 4 años. La mayoría (71%) de los 2.340 sujetos en la fase de extensión abierta completaron los 2 años adicionales del tratamiento abierto.

Los parámetros de eficacia clínica más importantes fueron el Índice de Síntomas de la Asociación Urológica Norteamericana (siglas del inglés: AUA-SI), flujo urinario máximo (Qmáx) y la incidencia de retención urinaria aguda y cirugía relacionada con HPB.

AUA-SI es un cuestionario de siete puntos sobre síntomas relacionados con HPB con un puntaje máximo de 35. En el nivel basal, el puntaje promedio fue de aproximadamente 17. Luego de seis meses, un año y dos años de tratamiento, el grupo de placebo presentó una mejoría promedio de 2,5; 2,5 y 2,3 puntos respectivamente mientras que el grupo de **Avodart®** mejoró 3,2; 3,8 y 4,5 puntos, respectivamente. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas. La mejora en el AUA-SI observado durante los 2 primeros años del tratamiento a doble ciego se mantuvo durante los 2 años adicionales en los estudios de extensión abiertos.

Qmáx (Flujo Urinario Máximo):
El Qmáx promedio basal para los estudios fue de aproximadamente 10 ml/seg (Qmáx normal ≥ 15 ml/seg). Luego de uno y dos años de tratamiento, el flujo en el grupo de placebo había mejorado en 0,8 y 0,9 ml/seg respectivamente y 1,7 y 2,0 ml/seg respectivamente en el grupo de **Avodart®**. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa desde el mes 1 hasta el mes 24. El aumento observado en el índice del flujo urinario máximo durante los primeros 2 años de tratamiento doble ciego continuó a lo largo de 2 años adicionales en los estudios de extensión abiertos.

Retención Urinaria Aguda e Intervención Quirúrgica:
Luego de dos años de tratamiento, la incidencia de RUA fue del 4,2% en el grupo de placebo, contra el 1,8% en el grupo de **Avodart®** (57% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa e implica que 42 pacientes (IC del 95%: 30-73) requirieron tratamiento durante dos años para evitar un caso de RUA.

La incidencia de cirugía relacionada con HPB luego de dos años fue del 4,1% en el grupo de placebo y 2,2% en el grupo de **Avodart®** (48% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa e implica que 51 pacientes (IC del 95%: 33-109) requirieron tratamiento durante dos años para evitar una intervención quirúrgica.

Distribución del cabello:
El efecto de dutasteride sobre la distribución del cabello no fue formalmente estudiado durante la fase III del programa, sin embargo, los inhibidores de 5-α-reductasa podrían reducir la pérdida de cabello e inducir el crecimiento en sujetos con alopecia androgenética masculina.

Función de la tiroides:
La función de la tiroides se evaluó en un estudio de un año de duración en hombres sanos. Los niveles de tiroxina libre fueron estables en el tratamiento con dutasteride pero los niveles de TSH

GlaxoSmithKline Argentina S.A
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 16 MESA DE ENTRADAS

aumentaron levemente (en 0,4 MCIU/ml) comparado con placebo al final de un año de tratamiento. Sin embargo, mientras que los niveles de TSH fueron variables, la mediana de los rangos de TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) permanecieron dentro de los límites normales (0,5-5/6 MCIU/ml), los niveles de tiroxina libre fueron estables dentro del rango normal y similares para el tratamiento con placebo y con dutasteride, los cambios en TSH no se consideraron clínicamente significativos. En todos los estudios clínicos, no hubo evidencia de que dutasteride afecte en forma adversa la función de la tiroides.

Neoplasia mamaria:
En los estudios clínicos de 2 años de duración, donde 3.374 paciente-años de exposición a dutasteride, y al momento del registro en la extensión abierta de 2 años, hubo dos casos de cáncer de mama en los pacientes tratados con dutasteride y 1 caso en un paciente que recibió placebo.
Sin embargo, no es clara la relación entre el cáncer de mama y dutasteride.

Efectos en la fertilidad masculina:
Se evaluaron los efectos resultantes de la administración de 0,5 mg/día de dutasteride sobre las características del semen en voluntarios sanos de 18 a 52 años de edad (n=27 dutasteride, n=23 placebo) 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 basal en el recuento total de espermatozoides, volumen seminal y motilidad de espermatozoides fue de 23%, 26% y 18%, respectivamente, en el grupo tratado con dutasteride, al realizar ajustes con respecto a los cambios observados a partir del nivel 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 dutasteride permaneció un 23% menor que el del nivel basal. Mientras que los valores promedio de todos los parámetros 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 dutasteride presentaron disminuciones en el recuento de espermatozoides superiores al 90% del valor registrado en el nivel basal a las 52 semanas, con una recuperación parcial en el período de seguimiento de 24 semanas. La posibilidad de reducción de la fertilidad masculina no puede ser descartada.

Avodart® en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina para HPB:
El tratamiento con **Avodart®** 0,5 mg/día, tamsulosina 0,4 mg/día o la combinación de **Avodart®** 0,5 mg más tamsulosina 0,4 mg fue evaluado en 4.844 sujetos de sexo masculino con próstata agrandada (≥30 cc) durante 2 años en un estudio multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos. El criterio de eficacia primario a los 2 años de tratamiento fue el nivel de mejoría desde el estado basal en el Puntaje Internacional de Síntomas Prostáticos (siglas en inglés: IPSS).
Luego de 2 años, el tratamiento combinado resultó en una mejoría ajustada promedio estadísticamente significativa de -6,2 unidades en el puntaje de síntomas desde el estado basal. Las mejorías observadas con los tratamientos individuales fueron de -4,9 unidades para **Avodart®** y -4,3 unidades para tamsulosina. La mejoría ajustada promedio en el flujo desde el estado basal fue 2,4 ml/seg para la combinación, 1,9 ml/seg para **Avodart®** y 0,9 ml/seg para tamsulosina. La mejoría ajustada promedio en el Índice de impacto de HPB (BII) desde el estado basal fue -2,1 unidades para la combinación, -1,7 para **Avodart®** y -1,5 para tamsulosina.
La reducción en el volumen total de la próstata y de la zona de transición luego de 2 años de tratamiento fue estadísticamente significativa para el tratamiento combinado comparado con tamsulosina en monoterapia.

Luego de 4 años de tratamiento, la incidencia del criterio compuesto insuficiencia cardíaca (combinación de insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) en el grupo con tratamiento combinado (14/1.610, 0,9%) fue mayor que en cualquiera de los grupos en monoterapia: **Avodart®**, 4/1623 (0,2%) y tamsulosina, 10/1611 (0,6%). El riesgo relativo

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 17 MESA DE ENTRADAS

estimado para el tiempo hasta el primer evento de insuficiencia cardíaca fue 3,57 (95% IC: 1,17; 10,8) para el tratamiento combinado comparado con **Avodart®** en monoterapia y 1,36 (95% IC: 0,61; 3,07) comparado con tamsulosina en monoterapia. No se ha establecido una relación causal entre **Avodart®** (solo o en combinación con un alfa-bloqueante) e insuficiencia cardíaca (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Avodart® en monoterapia para la disminución en el riesgo de cáncer de próstata:
Se realizó el análisis de los datos de biopsias por punción prostática de 6.706 pacientes del estudio REDUCE (una comparación entre placebo y **Avodart®** en hombres con riesgo de desarrollo de cáncer de próstata) luego de 4 años con el fin de determinar el Score de Gleason. La mayoría de los casos de cáncer de próstata detectable por biopsia en ambos grupos de tratamiento fueron diagnosticados como de bajo grado (Gleason 5-6). Hubo una reducción significativa en la incidencia de cáncer de próstata de clasificación Gleason 5-6 (p<0,0001) y no hubo diferencia en la incidencia de cáncer de próstata de clasificación Gleason 7-10 (p=0,81).
Sin embargo, luego de 4 años, numéricamente hubo más casos en el subgrupo de cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 en el grupo tratado con **Avodart®** (29, 0,9%) comparado con el grupo placebo (19, 0,6%) (p=0,15). En los Años 1-2, el número de sujetos con cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 fue similar en el grupo tratado con **Avodart®** (17, 0,5%) y el grupo placebo (18, 0,5%). En los Años 3-4, fueron diagnosticados más casos de cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 en el grupo tratado con **Avodart®** (12, 0,5%) comparado con el grupo placebo (1, <0,1%) (p=0,0035). El porcentaje de sujetos diagnosticados con cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 fue consistente durante los períodos de tiempo del estudio (Años 1-2 y Años 3-4) en el grupo tratado con **Avodart®** (0,5% en cada período de tiempo), mientras en el grupo placebo, el porcentaje de sujetos diagnosticados con cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 fue menor durante los Años 3-4 que en los Años 1-2 (<0,1% versus 0,5%, respectivamente). Comparado con el grupo tratado con **Avodart®**, hubo 141 sujetos más en el grupo placebo diagnosticados con cáncer de próstata de clasificación Gleason 5-7 durante los Años 1-2, algunos de los cuales probablemente hubieran sido diagnosticados con cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 si se le hubiera realizado nuevamente una biopsia 2 años después. En un estudio en HPB de 4 años de duración (CombAT) en el cual no hubo biopsias indicadas por protocolo y de donde todos los diagnósticos de cáncer de próstata fueron basados en las biopsias, hubo una reducción en todos los grados de cáncer con **Avodart®**, incluyendo cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
En REDUCE hubo una mayor incidencia del criterio compuesto insuficiencia cardíaca en sujetos que recibían **Avodart®** (30/4.105, 0,7%) en comparación con placebo (16/4.126, 0,4%) para un riesgo relativo estimado para el tiempo hasta el primer evento de insuficiencia cardíaca de 1,91 (95% IC: 1,04; 3,50). En un análisis post-hoc de este estudio sobre el uso concomitante de alfa-bloqueantes, hubo una mayor incidencia del criterio compuesto insuficiencia cardíaca en sujetos que recibían concomitantemente **Avodart®** y un alfa-bloqueante (12/1.152, 1,0%), comparado con sujetos que no recibían esta combinación: **Avodart®** sin alfa-bloqueante (18/2.953, 0,6%), placebo y un alfa-bloqueante (1/1.399, <0,1%), placebo sin alfa-bloqueante (15/2.727, 0,6%). No se ha establecido una relación causal entre **Avodart®** (solo o en combinación con un alfa-bloqueante) e insuficiencia cardíaca (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Efectos sobre la detección de antígeno prostático específico (APE) y cáncer de próstata
En la población REDUCE, el tratamiento con **Avodart®** provocó una reducción promedio del nivel de APE en suero en aproximadamente un 50% luego de 6 meses de tratamiento con una amplia variabilidad (desviación estándar de 30%) entre pacientes. La supresión de APE observada a los 6 meses fue similar en hombres que desarrollaron o no cáncer de próstata detectable por biopsia durante el estudio. Cualquier incremento en el nivel de APE luego de 6 meses de tratamiento con **Avodart®** fue más predictivo de cáncer de próstata, principalmente de alto grado, que en el tratamiento con placebo. (El área bajo la curva ROC (una medida de sensibilidad y especificidad) para la variación de APE desde el mes 6 hasta el nivel final de APE antes de la biopsia en el grupo placebo versus el grupo tratado con **Avodart®** fue 0,530 versus

GlaxoSmithKline Argentina S.A
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 18 MESA DE ENTRADAS

0,637 (p<0,0001) para cualquier cáncer y 0,593 versus 0,699 (p=0,0001) para tumores de alto grado.) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Incidencia de cáncer de mama
En los estudios clínicos en monoterapia para HPB, teniendo una exposición a **Avodart®** de 3.374 pacientes-año, hubo 2 casos de cáncer de mama reportados en el grupo tratado con **Avodart®**. Uno se reportó luego de 10 semanas y el otro luego de 11 meses de tratamiento y 1 caso fue reportado en un paciente tratado con placebo. En estudios clínicos posteriores en HPB y en reducción en el riesgo de cáncer de próstata, con una exposición a **Avodart®** de 17.489 pacientes-año y una exposición a la combinación **Avodart®** y tambsulosina de 5.027 pacientes-año no hubo casos adicionales en ninguno de los grupos de tratamiento. Se desconoce la relación entre el uso prolongado de dutasteride y el cáncer de mama masculino.

Propiedades farmacocinéticas:
Absorción:
Luego de la administración oral de una dosis única de 0,5 mg de dutasteride, el tiempo para alcanzar el pico de concentración sérica de dutasteride es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 60%. La biodisponibilidad de dutasteride no se ve afectada por los alimentos.

Distribución:
Dutasteride tiene un extenso volumen de distribución (300 a 500 l) y se une altamente a las proteínas plasmáticas (>99,5%). Luego de la dosis diaria, las concentraciones séricas de dutasteride alcanzan el 65% de la concentración en estado estacionario luego de 1 mes y aproximadamente el 90% luego de 3 meses.
Las concentraciones séricas en estado estacionario (Cee) de aproximadamente 40 ng/ml se alcanzan luego de 6 meses de administración de 0,5 mg una vez por día. La partición de dutasteride desde el suero al semen promedió el 11,5%.

Eliminación:
Dutasteride se metaboliza extensamente *in vivo*. *In vitro*, dutasteride se metaboliza por el citocromo P_{450} 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado.
Luego de la administración oral de dutasteride 0,5 mg/día hasta el estado estacionario, 1,0% a 15,4% (promedio del 5,4%) de la dosis administrada se excreta como dutasteride intacta en las heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden el 39%, 21%, 7% y 7% del material relacionado con el fármaco y 6 metabolitos menores (menos del 5% de cada uno). Solo trazas de dutasteride intacto (menos del 0,1% de la dosis) se detectan en la orina humana.
La eliminación de dutasteride depende de la dosis y el proceso se describe con dos vías de eliminación paralelas, una que es saturable a concentraciones clínicamente relevantes y una que no es saturable.
En concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/ml), dutasteride se depura rápidamente tanto por las vías de eliminación que dependen de la concentración como por las independientes de la concentración. Las dosis individuales de 5 mg o menos mostraron evidencia de una rápida depuración y una corta vida media de 3 a 9 días.
En concentraciones terapéuticas, luego de dosis repetidas de 0,5 mg/día, la vía de eliminación lineal más lenta es dominante y la vida media es de aproximadamente 3-5 semanas.

Pacientes ancianos:
La farmacocinética de dutasteride se evaluó en 36 sujetos sanos de sexo masculino entre los 24 y los 87 años de edad luego de la administración de una sola dosis de 5 mg de dutasteride. No se observó influencia significativa de la edad en la exposición de dutasteride pero la vida media fue más corta en los hombres de menos de 50 años de edad. La vida media no fue estadísticamente diferente cuando se comparó el grupo de 50-69 años de edad con el de más de 70 años de edad.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 19 MESA DE ENTRADAS

Insuficiencia renal:
El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasteride no se ha estudiado. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg de dutasteride en estado estacionario se recupera en la orina humana, de modo que no se prevee un incremento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasteride para pacientes con insuficiencia renal (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática:
El efecto de la farmacocinética de dutasteride en casos de insuficiencia hepática no se ha estudiado (Ver **CONTRAINDICACIONES**). Dado que dutasteride es extensamente metabolizada, se espera que los niveles plasmáticos de dutasteride sean elevados en estos pacientes y su vida media sea prolongada (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Datos de seguridad preclínica:
Los estudios actuales de toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad no mostraron ningún riesgo particular para los humanos.
Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas macho han demostrado una reducción del peso de la próstata y las vesículas seminales, secreción reducida de las glándulas genitales accesorias y una reducción en los índices de fertilidad (causados por el efecto farmacológico de dutasteride). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.
Como ocurre con otros inhibidores de 5-α-reductasa, la feminización de los fetos masculinos en ratas y conejos se ha observado cuando se administraba dutasteride durante la gestación. Se ha encontrado dutasteride en la sangre de ratas hembras luego del apareamiento con machos tratados con dutasteride. Cuando se administraba dutasteride durante la gestación a primates, no se observó feminización de los fetos machos en exposiciones sanguíneas lo suficientemente excesivas de las que probablemente ocurrirían a través del semen humano. Es improbable que los fetos macho se afecten en forma adversa luego de la transferencia seminal de dutasteride.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Avodart® puede administrarse solo o en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina (0,4 mg) (Ver **Propiedades farmacodinámicas, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).
Adultos (incluyendo ancianos):
La dosis recomendada de **Avodart®** es de una cápsula (0,5 mg) por vía oral una vez por día. Las cápsulas deben tragarse enteras y pueden tomarse con o sin alimentos, no deben masticarse o abrirse, ya que el contenido de la cápsula puede irritar la mucosa orofaríngea. Aunque puede observarse una mejora en una primera etapa, puede llevar hasta 6 meses antes de lograr una respuesta al tratamiento. No es necesario ajuste de la dosis en los ancianos.

Insuficiencia renal:
No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasteride. No se anticipa ajuste en la dosificación para pacientes con insuficiencia renal (Ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática:
No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasteride, de modo que debe tenerse cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Propiedades farmacocinéticas**). En pacientes con insuficiencia hepática, está contraindicado el uso de dutasteride (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

CONTRAINDICACIONES:
El uso de **Avodart®** está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes (Ver **Embarazo y Lactancia**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A
Eduardo D Gamino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 20 MESA DE ENTRADAS

Avodart® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dutasteride, otros inhibidores de la 5-α-reductasa, o a cualquiera de los excipientes.
Avodart® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
El tratamiento combinado debería prescribirse luego de una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio debido al aumento del potencial riesgo de eventos adversos y después de haber considerado opciones de tratamiento alternativo, incluyendo monoterapias (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Tratamiento en combinación con tamsulosina
En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue mayor entre sujetos que recibieron la combinación de **Avodart®** y un alfa-bloqueante, principalmente tamsulosina, que entre los sujetos que no recibieron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue baja (≤1%) y variable entre los estudios. No se observó desbalance en la incidencia de eventos cardiovasculares adversos en ninguno de los estudios. No se ha establecido una relación causal entre **Avodart®** (solo o en combinación con un alfa-bloqueante) e insuficiencia cardíaca (Ver **Estudios Clínicos**).

Efectos en la detección del antígeno prostático específico (APE) y cáncer de próstata
Debe realizarse examen digital rectal, como también otras evaluaciones para el cáncer de próstata, en paciente antes de iniciar el tratamiento con **Avodart®** y a partir de entonces en forma periódica.
Dutasteride se absorbe a través de la piel, por consiguiente, las mujeres, niños y adolescentes deben evitar el contacto con cápsulas con filtraciones (Ver **Embarazo y Lactancia**). Si se realiza contacto con cápsulas con filtraciones, el área de contacto debe lavarse inmediatamente con jabón y agua.
No se estudió dutasteride en pacientes con enfermedad hepática. Debe tenerse cuidado al administrar dutasteride a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**, **CONTRAINDICACIONES** y **Propiedades farmacocinéticas**).
La concentración sérica de antígeno prostático específico (APE) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. **Avodart®** produce una reducción en los niveles promedio de APE en suero de aproximadamente un 50% después de 6 meses de tratamiento.
Los pacientes tratados con **Avodart®** deben tener un nuevo valor basal de APE establecido luego de 6 meses de tratamiento con **Avodart®**. Se recomienda el monitoreo de los valores de APE regularmente en adelante. Cualquier aumento sostenido desde el nivel más bajo de APE mientras se encuentra en tratamiento con **Avodart®** puede indicar la presencia de cáncer de próstata (principalmente cáncer de alto grado) o incumplimiento del tratamiento con **Avodart®** y debe ser evaluado cuidadosamente, incluso si esos valores se encuentran dentro del rango normal para hombres no tratados con inibidores de la 5α-reductasa (Ver **Estudios Clínicos**).
Los niveles totales de APE en suero vuelven a los valores basales dentro de un lapso de seis meses de discontinuar el tratamiento. La relación entre el APE libre y total permanece constante incluso bajo la influencia de **Avodart®**. Si los médicos eligen usar un porcentaje de APE libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en hombres que siguen tratamiento con **Avodart®**, no resulta necesario un ajuste a este valor.

Interacciones:
Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** para obtener información sobre la reducción de niveles de APE en suero durante el tratamiento con dutasteride y guías referidas a la detección del cáncer de próstata.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de dutasteride
Uso con inhibidores de CYP3A4 y/o P-glicoproteína:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 21 MESA DE ENTRADAS

Dutasteride es extensamente metabolizado. Los estudios *in vitro* indican que este metabolismo es catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se han realizado estudios formales de interacción con potentes inhibidores del CYP3A4. Sin embargo, en un estudio de farmacocinética poblacional, las concentraciones séricas de dutasteride fueron en promedio 1,6 a 1,8 veces mayores, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concurrentemente con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados de CYP3A4 e inhibidores de P-glicoproteína) que en otros pacientes.
La combinación prolongada de dutasteride con fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 (por ej.: Ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol, administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones séricas de dutasteride. La inhibición adicional de la 5-α-reductasa a una exposición aumentada de dutasteride no es probable. Sin embargo, puede considerarse una reducción de la frecuencia de dosificación de dutasteride si se observan efectos colaterales. Debe observarse que en el caso de inhibición enzimática, la extensa vida media puede prolongarse aún más y puede llevar más de 6 meses de tratamiento concurrente antes de alcanzar un nuevo estado estacionario.
La administración de 12 g de colestiramina, una hora antes de una dosis única de 5 mg de dutasteride no afectó la farmacocinética del mismo.

Efectos de dutasteride sobre la farmacocinética de otros fármacos:
Dutasteride no tiene efecto sobre la farmacocinética de warfarina o digoxina. Esto indica que dutasteride no inhibe/induce CYP2C9 o la P-glucoproteína transportadora. Estudios de interacción *in vitro* indican que dutasteride no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.
En un estudio pequeño (N=24) de dos semanas de duración en hombres sanos, dutasteride (0,5 mg por día) no tuvo efectos sobre la farmacocinética de tamsulosina o terazosina.
Tampoco hubo evidencia de interacción farmacodinámica en este estudio.

Embarazo y Lactancia:
Avodart® está contraindicado en las mujeres.

Fertilidad:
Se ha informado que dutasteride afecta las características del semen (reducción en el recuento de espermatozoides, el volumen seminal y la motilidad de espermatozoides) en hombres sanos (Ver **Propiedades farmacodinámicas**). La posibilidad de reducción de la fertilidad masculina no puede ser descartada.

Embarazo:
Como ocurre con otros inhibidores de 5-α-reductasa, dutasteride inhibe la transformación de testosterona en dihidrotestosterona y puede, si se administra a mujeres embarazadas de fetos varones, inhibir el desarrollo de los genitales externos del feto (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se han recuperado pequeñas cantidades de dutasteride del semen de sujetos que recibían 0,5 mg de **Avodart®** por día. En base a estudios realizados en animales, es improbable que un feto masculino sea afectado de manera adversa si su madre se expone al semen de un paciente tratado con **Avodart®** (cuyo riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo). Sin embargo, como ocurre con todos los inhibidores de 5-α-reductasa, cuando la pareja de un paciente está, o potencialmente podría estar embarazada, se recomienda que el paciente evite la exposición de su pareja al semen mediante el uso de un preservativo.

Lactancia:
Se desconoce si dutasteride se excreta en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias:
En base a las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de dutasteride, el tratamiento con dutasteride no debería interferir con la capacidad de conducir u operar maquinarias.

GlaxoSmithKline Argentina S.A
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 22 DE ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS:
Estudios clínicos
Avodart® como monoterapia:
Aproximadamente el 19% de los 2.167 pacientes que recibieron dutasteride en ensayos controlados con placebo en Fase III de 2 años de duración desarrollaron reacciones adversas durante el primer año de tratamiento. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados y ocurrieron en el sistema reproductor. No hubo cambios evidentes en el perfil de eventos adversos luego de 2 años en estudios abiertos de extensión.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas obtenidas a partir de los estudios clínicos controlados y de la experiencia post-comercialización. Los eventos adversos enumerados son eventos de estudios clínicos, adjudicados por el investigador, relacionados a la droga (con una incidencia mayor o igual a 1%), informados con una mayor incidencia en pacientes tratados con dutasteride comparado con placebo durante el primer año de tratamiento. Los eventos adversos obtenidos de la experiencia post-comercialización fueron identificados a partir de informes espontáneos de post-comercialización, por lo tanto la incidencia verdadera es desconocida.

Sistema orgánico	Reacción adversa	Incidencia a partir de los datos de estudios clínicos	
		Incidencia durante el año 1 de tratamiento (n=2.167)	Incidencia durante el año 2 de tratamiento (n=1.744)
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	Impotencia	6,0%	1,7%
	Alteración de la libido (reducida)	3,7%	0,6%
	Desórdenes eyaculatorios	1,8%	0,5%
	Trastornos mamarios (incluye agrandamiento mamario y/o sensibilidad mamaria)	1,3%	1,3%
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas incluyendo rash, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema	Incidencia estimada a partir de datos de post-comercialización	
		Desconocido	

Avodart® en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina:
Los datos del año 2 provenientes del estudio CombAT, que comparó dutasteride 0,5 mg (n=1.623) y tamsulosina 0,4 mg (n=1.611) una vez al día solo o combinado (n=1.610) han mostrado que la incidencia de cualquier evento adverso adjudicado por el investigador relacionado a la droga durante el primer y segundo año de tratamiento respectivamente fue de 22% y 5% para el tratamiento combinado de dutasteride/tamsulosina, 14% y 5% para la monoterapia con dutasteride y 13% y 4% para la monoterapia de tamsulosina. La mayor incidencia de eventos adversos en el grupo con el tratamiento combinado en el primer año de tratamiento se debió a la mayor incidencia de trastornos reproductivos, específicamente desórdenes eyaculatorios, observados en este grupo.

Los siguientes eventos adversos de estudios clínicos, adjudicados por el investigador relacionados a la droga han sido informados con una incidencia mayor o igual a 1% durante el primer año de tratamiento, en el análisis de 2 años del estudio CombAT, la incidencia de estos eventos durante el primer y segundo año de tratamiento se muestra en la tabla siguiente:

Sistema orgánico	Reacción adversa	Incidencia durante el año 1 de tratamiento			Incidencia durante el año 2 de tratamiento		
		Dutasteride + Tamsulosina (n=1.610)	Dutasteride (n=1.623)	Tamsulosina (n=1.611)	Dutasteride + Tamsulosina (n=1.424)	Dutasteride (n=1.457)	Tamsulosina (n=1.468)
Trastornos	Impotencia	6,5%	4,9%	3,3%	1,1%	1,3%	0,7%

GlaxoSmithKline Argentina S.A
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A. FOLIO 23 MESA DE ENTRADAS

mamarios, del sistema reproductor y trastornos psiquiátricos.	Alteración de la libido (reducida)	5,2%	3,8%	2,5%	0,4%	0,9%	0,6%
	Desórdenes eyaculatorios	8,9%	1,6%	2,7%	0,5%	0,3%	0,5%
	Trastornos mamarios (incluye agrandamiento mamario y/o sensibilidad mamaria)	2,0%	1,8%	0,8%	0,9%	1,2%	0,3%
Sistema nervioso	Mareos	1,4%	0,6%	1,3%	0,2%	0,1%	0,4%

Datos post-comercialización
Las reacciones adversas que se detallan a continuación se clasifican por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100 y <1/10), poco comunes (≥1/1.000 y <1/100), raramente (≥1/10.000 y <1/1.000) y muy raramente (<1/10.000) incluyendo los reportes aislados. Las categorías de frecuencia determinadas de datos post-comercialización se refieren a tasas de reporte más que una frecuencia verdadera de aparición.

Trastornos del sistema inmune
Muy raramente: Reacciones alérgicas, incluyendo rash, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo
Raramente: Alopecia (principalmente pérdida del pelo corporal), hipertricosis.

Instrucciones de Uso/Manipulación:
Dutasteride se absorbe a través de la piel, por lo tanto debe evitarse el contacto con cápsulas con filtraciones. Si se hace contacto con cápsulas con filtraciones, debe lavarse inmediatamente el área de contacto con jabón y agua (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

SOBREDOSIFICACIÓN:
En estudios de **Avodart®** en voluntarios, se han administrado dosis diarias únicas de dutasteride de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días sin afectar significativamente la seguridad. En estudios clínicos, se han administrado dosis de 5 mg por día a sujetos durante 6 meses sin efectos adversos adicionales a los observados con dosis terapéuticas de 0,5 mg. No hay un antídoto específico para **Avodart®**, por lo tanto, en casos de sospecha de sobredosis, debe aplicarse tratamiento sintomático y de soporte según corresponda.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo 10; 30 y 90 cápsulas blandas.

CONSERVACIÓN:
Almacenar a una temperatura inferior a los 30 °C.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
Elaborado por: Catalent France Beinheim S.A., Francia.
Acondicionado por: Catalent Germany Schorndorf GmbH, Alemania.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 24 MESA DE ENTRADAS

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.808.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

GDS13-IPI11
Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N° .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado