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

DISPOSICIÓN N° 2684

BUENOS AIRES, 08 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000916-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DECITON / DUTASTERIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,5 mg, aprobada por Certificado Nº 55.062.

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.

Que a fojas 106 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 DECITON / DUTASTERIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,5 mg, aprobada por Certificado Nº 55.062 y Disposición Nº 3344/09, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 37 a 55, 57 a 75 y 77 a 95.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3344/09 los prospectos autorizados por las fojas 37 a 55, 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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.062 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000916-13-3

DISPOSICIÓN Nº 2684

js

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 2684 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.062 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DECITON / DUTASTERIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3344/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011155-04-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3344/09.-	Prospectos de fs. 37 a 55, 57 a 75 y 77 a 95, corresponde desglosar de fs. 37 a 55.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización

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

08 MAY 2013

Nº 55.062 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000916-13-3

DISPOSICIÓN Nº 2684

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

js

LKM

Absolutamente Confiable

ANMAT FOLIO Nº 37 MESA DE ENTRADA

PROYECTO DE PROSPECTO

DECITON
DUTASTERIDA 0.5 MG
Comprimidos

Industria Argentina *Venta bajo receta archivada*

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Composición por unidad

Dutasterida	0,50 mg
Celulosa microcristalina PH 101	40,30 mg
Croscramelosa sódica	7,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg
Lactosa anhidra CD	90,00 mg
Oxido de hierro amarillo	0,70 mg

CODIGO ATC: G04CB02

ACCION TERAPEUTICA
Inhibidor especifico de las isoformas 1 y 2 de la enzima 5 α-reductasa.
Regulador de la dihidrotestosterona circulante e intraprostatica.

INDICACIONES
Tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB) sintomática en hombres con una próstata agrandada, para:

- Mejorar los síntomas,
- Reducir el riesgo de retención urinaria aguda (RUA), y
- Reducir el riesgo de cirugía relacionada con la HPB.

Combinación con un antagonista alfa adrenérgico
DECITON en combinación con tamsulosina, un antagonista alfa adrenérgico, está indicado para el tratamiento de la HPB sintomática en hombres cuya próstata se encuentra agrandada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
Acción farmacológica
Dutasterida inhibe la conversión de testosterona a 5α- dihidrotestosterona (DHT). La DHT es el principal andrógeno responsable del desarrollo inicial y del consecuente agrandamiento de la glándula prostática. La testosterona es convertida a DHT por acción de la enzima 5α-reductasa, la cual existe como dos isoformas, tipo 1 y 2. La isoenzima de tipo 2 es principalmente activa en los tejidos reproductivos, mientras que la isoenzima de tipo 1 también es responsable de la conversión de testosterona en la piel y en el hígado. La dutasterida es un inhibidor específico y competitivo de las isoenzimas tipo 1 y tipo 2 de la 5α-reductasa, con las que forman un complejo enzimático estable. La disociación de este complejo ha sido evaluada in Vitro e in Vivo, y es

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 38 MESA DE ENTRADA

extremadamente lenta. La dutasterida no tiene afinidad por el receptor de andrógenos en los seres humanos.

Efectos sobre la 5α- dihidrotestosterona y sobre la testosterona: El efecto máximo que exhiben las dosis diarias de dutasterida sobre la reducción de la DHT es dependiente de la dosis y se observa dentro de un período de 1 a 2 semanas. Después de 1 y 2 semanas de administración de dosis diarias de 0,5 mg de dutasterida, las concentraciones medias de DHT en sangre se redujeron en un 85% y 90%, respectivamente. En pacientes con HPB tratados con 0,5 mg/día de dutasterida durante 4 años, la reducción media de DHT en sangre fue del 94% al año, del 93% a los 2 años, y del 95% a los 3 y 4 años. El aumento medio de testosterona en sangre fue del 19% tanto al año como a los 2 años, del 26% a los 3 años, y del 22% a los 4 años, pero los niveles medios se mantuvieron dentro del rango fisiológico.

En pacientes con HPB tratados con 5 mg/día de dutasterida o con un placebo hasta 12 semanas antes de la resección transuretral de la próstata, las concentraciones medias de DHT en el tejido prostático fueron significativamente menores en el grupo tratado con dutasterida, en comparación con el que recibió el placebo (784 y 5.793 pg/g, respectivamente, P<0,001).

Las concentraciones medias de testosterona en el tejido prostático fueron significativamente mayores en el grupo tratado con dutasterida, en comparación con el que recibió el placebo (2.073 y 93 pg/g, respectivamente, P<0,001).

Los adultos varones con deficiencia de 5 α-reductasa de tipo 2, heredada genéticamente, también tuvieron niveles reducidos de DHT. Estos individuos con deficiencia de 5 α-reductasa tienen una glándula prostática pequeña durante toda su vida y no desarrollan HPB. Excepto por los defectos urogenitales asociados, y presentes al momento del nacimiento, no se observaron otras anormalidades clínicas relacionadas con la deficiencia de 5 α-reductasa en estos individuos.

Efectos sobre otras hormonas: En voluntarios sanos, las 52 semanas de tratamiento con 0,5 mg/día (n=26) de dutasterida no produjeron cambios clínicamente significativos en la globulina unida a hormonas sexuales, en el estradiol, en la hormona luteinizante, en la hormona estimulante de folículos, en la tiroxina (T4 libre), ni en la dehidroespiandrosterona, en comparación con el placebo (n=23). Se observaron aumentos medios estadísticamente significativos, respecto al nivel basal, para la testosterona total a las 8 semanas (97,1 ng/dl, P<0,003) y para la hormona estimulante de la tiroides a las 52 semanas (0,4 mcIU/ml, P<0,05). En el grupo tratado con dutasterida, los cambios porcentuales medios respecto al nivel basal fueron del 17,9% para la testosterona a las 8 semanas y del 12,4% para la hormona estimulante de la tiroides a las 52 semanas. Tras interrumpir la administración de dutasterida por 24 semanas, los niveles medios de testosterona y hormona estimulante de la tiroides regresaron a los valores basales en el grupo de sujetos cuyos datos se hallaban disponibles al momento de la visita. En pacientes con HPB tratados con dutasterida en un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con un

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 39 MESA DE ENTRADA

placebo, se registró un aumento medio en la hormona luteinizante del 12% a los 6 meses y del 19% a los 12 y 24 meses.

Otros efectos: Se evaluó la densidad mineral ósea y el perfil de lípidos en plasma tras 52 semanas de administración de 0,5 mg diarios de dutasterida a voluntarios sanos. No se registraron cambios en la densidad mineral ósea medida por absorciometría dual de rayos-x, en comparación el placebo y con los valores basales. Además, el perfil de lípidos en plasma (es decir: colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, y triglicéridos) no se vio afectado por la dutasterida. No se observaron cambios estadísticamente significativos en las respuestas de las hormonas suprarrenales tras la estimulación con ACTH (hormona adrenocorticotropa) en un subgrupo (n=13) del estudio de 1 año de duración con voluntarios sanos.

Farmacocinética

Absorción: Luego de la administración de una única dosis de 0,5mg el pico de concentración plasmática (Tmax) se obtiene entre 2 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60% (rango: 40% a 94%). Cuando se administra la droga con alimentos, el Tmax se reduce en un 10 a 15%. Esta reducción no tiene importancia clínica.

Distribución: Los datos farmacocinéticos obtenidos después de la administración de dosis orales únicas y repetidas, indican que la dutasterida tiene un amplio volumen de distribución (300 a 500 L). La dutasterida está altamente unida a la albúmina plasmática (99.0%) y a la glicoproteína alfa-1 (96.6%). En un estudio realizado con sujetos sanos (n=26) tratados con 0,5 mg/día de dutasterida durante 12 meses, las concentraciones de dutasterida en el semen promediaron los 3,4 ng/ml (rango: 0,4 a 14 ng/ml) a los 12 meses y, en forma similar al suero, alcanzaron concentraciones en estado estacionario a los 6 meses. En promedio, a los 12 meses la repartición de dutasterida del suero al semen promedió el 11,5%.

Metabolismo y eliminación: La dutasterida se metaboliza extensamente en humanos. Los estudios in vitro demostraron que la dutasterida es metabolizada por las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450 humano. Estas isoenzimas producen los siguientes metabolitos: 4'-hidroxidutasterida, 6-hidroxidutasterida, y 6.4'-dihidroxidutasterida. Además, el metabolito 15-hidroxidutasterida es formado por el CYP3A4. La dutasterida no es metabolizada in vitro por las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1 del citocromo P450 humano. En el suero humano, y tras su administración hasta alcanzar el estado estacionario, se detectó dutasterida inalterada, 3 metabolitos mayores (4'-hidroxidutasterida, 1.2-dihidrodutasterida, y 6-hidroxidutasterida), y 2 metabolitos menores (6.4'-dihidroxidutasterida y 15-hidroxidutasterida), evaluados por respuesta espectrométrica de masa. Se desconoce la estereoquímica absoluta de las adiciones de hidroxilo en las posiciones 6 y 15. In vitro, los metabolitos 4'-hidroxidutasterida y 1.2-dihidrodutasterida son mucho menos potentes que la dutasterida contra ambas isoformas de 5 α-reductasa en humanos. La actividad de la 6β-hidroxidutasterida es comparable con la actividad de la dutasterida. La dutasterida y sus metabolitos fueron excretados principalmente a través de las

heces. Como porcentaje de dosis, se halló aproximadamente un 5% como dutasterida inalterada (~1% a ~15%) y un 40% como metabolitos relacionados con la dutasterida (~2% a ~90%). En la orina solo se detectaron rastros de dutasterida inalterada (<1%). Por lo tanto, aún no se ha podido explicar la metabolización del 55% (rango: 5% al 97%) de la dosis del fármaco. La vida media de eliminación terminal de la dutasterida es de aproximadamente 5 semanas en estado estacionario. La concentración promedio de dutasterida en sangre en estado estacionario fue de 40 ng/mL después de la administración de 0,5 mg/día durante 1 año. Tras la administración de una dosis diaria, las concentraciones séricas de dutasterida alcanzan el 65% de la concentración en estado estacionario después de 1 mes, y aproximadamente el 90% después de 3 meses. Debido a la larga vida media de la dutasterida, las concentraciones séricas permanecen detectables (mayores a 0,1 ng/ml) hasta 4 a 6 meses después de discontinuar el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos: La farmacocinética de la dutasterida no ha sido investigada en pacientes menores de 18 años de edad.

Ancianos: No se requiere ajuste de la dosis. Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de la dutasterida fueron evaluados en 36 sujetos varones sanos entre 24 y 87 años de edad, tras la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida. En este estudio de dosis única, la vida media de la dutasterida aumentó con la edad (aproximadamente 170 horas en hombres entre 20 y 49 años de edad, aproximadamente 260 horas en hombres entre 50 y 69 años de edad, y aproximadamente 300 horas en hombres mayores a los 70 años de edad). De los 2.167 hombres tratados con dutasterida en los 3 estudios pivotales, el 60% tenía ≥65 años de edad y el 15% tenía ≥75. No se observaron diferencias generales en la efectividad o la seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Sexo: DECITON está contraindicado durante el embarazo y en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, y su uso tampoco está indicado en otras mujeres (*ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones*). La farmacocinética de la dutasterida no ha sido estudiada en mujeres.

Raza: No se ha estudiado el efecto de la raza sobre la farmacocinética de la dutasterida.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la dutasterida. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5mg de dutasterida en estado estacionario se recupera en la orina humana, de modo que no se anticipa ajuste alguno en la dosificación en 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 extensamente metabolizada, se espera que la exposición al fármaco sea mayor en pacientes con deterioro hepático.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de la dutasterida

ANMAT FOLIO Nº 41 MESA DE ENTRADA

Inhibidores del citocromo P450: No se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica para evaluar el impacto de los inhibidores de la enzima CYP3A sobre la farmacocinética de la dutasterida. Sin embargo, en base a los datos in vitro, las concentraciones séricas de dutasterida pueden aumentar en presencia de inhibidores del CYP3A4/5 tales como ritonavir, ketoconazol, verapamilo, diltiazem, cimetidina, troleandomicina, y ciprofloxacina.
La dutasterida no inhibe el metabolismo in vitro de los sustratos principales de las isoenzimas del citocromo P450 humano (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a una concentración de 1.000 ng/ml, 25 veces mayor a las concentraciones séricas registradas en humanos en estado estacionario.
Antagonistas alfa-adrenérgicos: En un estudio cruzado de secuencia única, realizado con voluntarios sanos, la administración de tamsulosina o terazosina en combinación con dutasterida no afectó los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de ningún antagonista alfa-adrenérgico. Si bien no se evaluó el efecto de la administración de tamsulosina o terazosina sobre los parámetros farmacocinéticos de la dutasterida, el promedio de cambios registrado en las concentraciones de DHT fue similar cuando dutasterida se administró en forma individual, en comparación con el tratamiento combinado.
Antagonistas de los canales de calcio: En un análisis poblacional de los parámetros farmacocinéticos, se observó una reducción en la depuración de la dutasterida cuando el fármaco se coadministró con verapamilo (-37%, n=6) y diltiazem (-44%, n=5), ambos inhibidores del CYP3A4. Por el contrario, no se observó reducción alguna en la depuración cuando la dutasterida (+7%, n=4) se coadministró con amlodipina, otro antagonista de los canales de calcio que no es un inhibidor del CYP3A4 (+7%, n=4).
La disminución en la depuración y el aumento subsiguiente en la exposición a la dutasterida en presencia de verapamilo y diltiazem no se consideran clínicamente significativos. No se recomienda realizar ajustes de dosis.
Colestiramina: La administración de una dosis única de 5mg de dutasterida a 12 voluntarios sanos, seguida por 12 g de colestiramina una hora después, no afectó la biodisponibilidad relativa de la dutasterida.
Digoxina: En un estudio realizado con 20 voluntarios sanos,la dutasterida no alteró los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de la digoxina cuando se administró en forma concomitante en dosis de 0,5 mg/día durante 3 semanas.
Warfarina: En un estudio realizado en 23 voluntarios sanos, las 3 semanas de tratamiento con 0,5 mg/día de dutasterida no alteraron los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de los isómeros S o R de la warfarina ni el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina, cuando el fármaco se administró en forma conjunta con warfarina.
Otra terapia concomitante: Si bien no se realizaron estudios de interacción específica con otros compuestos, aproximadamente el 90% de los sujetos que participaron en los 3 estudios de doble ciego, aleatorizados, controlados con un placebo, llevados a cabo para evaluar la seguridad y la eficacia de dutasterida, estaban recibiendo otros medicamentos de manera concomitante. No se

registró ninguna reacción adversa clínicamente significativa que pueda atribuirse a la combinación de dutasterida ni a la terapia concurrente cuando la dutasterida se administró conjuntamente con hipolipemiantes, agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal del calcio, corticoesteroides, diuréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), inhibidores tipo V de la fosfodiesterasa y antibióticos del grupo de las quinolonas.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos deben tragarse enteros, y no deben masticarse, debido a que el contacto con su contenido puede causar irritación en la mucosa orofaríngea.

Monoterapia

La dosis recomendada es de 1 comprimido por día (0.5mg/día) con o sin alimentos.

Combinación con un antagonista alfa adrenérgico

La dosis recomendada es de 1 comprimido por día (0.5mg/día) con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

El uso de DECITON está contraindicado en los siguientes casos:

- Embarazo: En los estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo en animales, la dutasterida inhibió el desarrollo de los genitales externos en los fetos macho. Por lo tanto, DECITON puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Si DECITON se utiliza durante el embarazo o si la paciente quedase embarazada durante el tratamiento con DECITON, deberá ser advertida acerca del potencial riesgo para el feto (*ver Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones especiales*).
- Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas (*ver Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones especiales*).
- Uso en pacientes pediátricos (*ver Uso en poblaciones especiales*).
- Pacientes con hipersensibilidad a la dutasterida, a otro inhibidor de 5α-reductasa o a cualquier componente de la preparación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Los síntomas del tracto urinario inferior pueden ser indicio de otra enfermedad. Se debe descartar otro tipo de enfermedad antes de iniciar el tratamiento con dutasterida.

Pacientes con un gran volumen urinario residual o con disminución severa del flujo urinario pueden no ser buenos candidatos para utilizar inhibidores de la 5α-reductasa y deberán ser monitoreados para descartar uropatia obstructiva.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) y uso del PSA en la detección del cáncer de próstata

En los estudios clínicos, dutasterida redujo la concentración sérica del PSA en aproximadamente un 50% después de los 3 a 6 meses de tratamiento. Esta reducción fue predecible en todos los valores de PSA detectados en pacientes

ANMAT FOLIO Nº 43 MESA DE ENTRADA

con HPB sintomática, si bien puede variar de un individuo a otro. Dutasterida también puede causar reducciones en el PSA sérico en presencia de cáncer de próstata. Para interpretar las concentraciones séricas de PSA en hombres tratados con dutasterida, debería establecerse un nuevo valor basal de PSA por lo menos 3 meses después de iniciado el tratamiento y de allí en más monitorearse el PSA en forma periódica. Cualquier aumento confirmado del nivel más bajo de PSA durante el tratamiento con dutasterida podría indicar la presencia de cáncer de próstata y debe ser evaluado, incluso si esos valores se encuentran aún en el rango normal para hombres no tratados con un inhibidor de la 5 α-reductasa. El incumplimiento del tratamiento con dutasterida también puede afectar los resultados del estudio de PSA.
Para interpretar un valor aislado de PSA en un paciente tratado con dutasterida durante 3 meses o más, el valor de PSA debería duplicarse para poder compararlo con los valores normales registrados en los hombres no tratados. La relación entre el PSA libre y total permanece constante, aún bajo la influencia de dutasterida. Si los médicos deciden utilizar el porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en los hombres que reciben terapia con dutasterida, no parece ser necesario realizar el ajuste a este valor.
La coadministración de dutasterida y tamsulosina produjo cambios en el PSA sérico similares a los registrados en la monoterapia con dutasterida.

Aumento del riesgo de cáncer de próstata de alto grado

En el estudio de 4 años que incluyó hombres entre 50 y 75 años de edad, con una biopsia negativa previa para cáncer de próstata y un nivel basal de PSA entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL (estudio REDUCE), hubo una incidencia mayor de cáncer de próstata (8 a 10 puntos en la escala de Gleason) en el grupo tratado con dutasterida en comparación con el placebo (1,0% para dutasterida frente a 0,5% para el placebo) (*Ver Indicaciones*, *Reacciones Adversas*). En un estudio clínico controlado con placebo, de 7 años de duración, realizado con otros inhibidores de la 5 α-reductasa (5 mg de finasterida, PROSCAR), se observaron resultados similares: cancer de prostata (Escala de Gleason entre 8 y 10 puntos) en el 1,8% en el grupo finasterida frente a 1,1% para el placebo).
Los inhibidores de la 5 α-reductasa pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de próstata de alto grado. No se ha podido determinar si el efecto de los inhibidores de la 5 α-reductasa utilizados para reducir el volumen de la próstata, o los factores relacionados con el estudio, incidieron en los resultados de estos estudios.

Evaluación de otras enfermedades urológicas

Antes de iniciar el tratamiento con DECITON, deberán evaluarse otras posibles enfermedades urológicas que pueden causar síntomas similares. Además, la HPB y el cáncer de próstata pueden coexistir.

Exposición en las mujeres—Riesgo para los fetos varones

Los comprimidos de DECITON no deben ser manipulados por ninguna mujer que esté embarazada o que pueda quedar embarazada. La dutasterida se absorbe a través de la piel y puede provocar una exposición fetal no

ANMAT FOLIO Nº 44 MESA DE ENTRADA

intencional. Si una mujer embarazada o con posibilidad de quedar embarazada entra en contacto con el contenido de las cápsulas, deberá lavar el área de contacto con agua y jabón en forma inmediata (*ver Uso en Poblaciones Especiales*).

Donación de sangre

Los pacientes en tratamiento con dutasterida no deberían donar sangre hasta que hayan pasado al menos 6 meses de la última dosis.

Esta precaución es para evitar la transfusión de sangre a mujeres embarazadas.

Uso en insuficiencia hepática

En función de su larga vida media (5 semanas aproximadamente) y a su extensa metabolización se debe tener precaución al administrar dutasterida en estos pacientes.

Uso con inhibidores del CYP3A

La dutasterida es ampliamente metabolizada en los seres humanos por las isoenzimas del CYP3A4 y CYP3A5. Aún no se ha estudiado el efecto que los inhibidores potentes del CYP3A4 ejercen sobre la dutasterida. Debido al potencial de interacciones farmacológicas, debe tenerse especial cuidado al recetar DECITON a pacientes que están recibiendo inhibidores potentes de las enzimas del CYP3A4 (por ejemplo Ritonavir) (*ver Farmacología Clínica*).

Efecto en las características del semen

Se evaluaron los efectos de 0,5 mg/día de dutasterida en las características del semen, en voluntarios sanos entre 18 y 52 años de edad (n = 27 dutasterida, n = 23 placebo), durante 52 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento posteriores al tratamiento. A las 52 semanas, se registraron reducciones medias respecto al valor basal en el recuento total de espermas, el volumen y la motilidad del semen del 23%, 26%, y 18%, respectivamente, en el grupo tratado con dutasterida. Tanto la concentración como la morfología de los espermas no se vieron afectadas. Después de 24 semanas de seguimiento, el promedio de cambios en el recuento total de espermas en el grupo de dutasterida se mantuvo un 23% más bajo respecto a la línea 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 período de seguimiento de 24 semanas. Se desconoce la importancia clínica del efecto de la dutasterida sobre las características seminales vinculadas con la fertilidad de cada paciente.

Interacciones medicamentosas

Se debe ser cuidadoso al utilizar dutasterida con inhibidores potentes de CYP3A4. Dutasterida no inhibe in vitro el metabolismo de sustratos de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 y CYP2D6)

In Vitro dutasterida no desplaza de su unión proteica a warfarina, diazepam o fenitoína.

Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co – Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 45 MESA DE ENTRADA

En estudios controlados dutasterida no alteró la concentración plasmática de digoxina, warfarina o de los bloqueantes α- adrenérgicos (tamsulosina o terazosin)

Antagonistas alfa-adrenérgicos

La administración de DECITON en combinación con tamsulosina o terazosina no afecta la farmacocinética de ningún antagonista alfa-adrenérgico en estado estacionario. Aún no ha sido evaluado el efecto de la administración de tamsulosina o terazosina sobre la dutasterida.

Antagonistas de los canales de calcio

Se observa una disminución del clearance de dutasterida cuando se administra con inhibidores CYP3A4 como verapamilo y diltiazem, en cambio no se presentaron cambios con amlodipina u otros antagonistas de los canales de calcio que no utilizan el sistema CYP3A4. De cualquier modo la disminución del clearence con diltiazem y verapamilo no es significativa y no requiere ajuste de dosis (*ver Farmacocinética*).

Colestiramina

La administración de una dosis única de 5 mg de DECITON seguida (una hora después) por 12 g de colestiramina, no afecta la biodisponibilidad relativa de dutasterida (*ver farmacocinética*). No se observaron interacciones cuando se administra dutasterida con antihiperlipidemicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueantes β-adrenérgicos, cortocoesteroides, diureticos, AINES, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V y antibióticos quinolonicos.

Digoxina

DECITON no altera la farmacocinética de la digoxina en estado estacionario cuando se administra en forma concomitante en dosis de 0,5 mg/día durante 3 semanas (ver Farmacocinética).

Warfarina

La administración concomitante de 0,5 mg/día de DECITON durante 3 semanas con warfarina, no alteró la farmacocinética en estado estacionario de los isómeros S o R de warfarina ni el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina (ver Farmacocinética).

Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio

Se observa una disminución en los niveles de PSA (antígeno prostático especifico) de un 20% al mes de iniciado el tratamiento con dutasterida. Luego del sexto mes los niveles de PSA se estabilizan en un valor cercano al 50% del valor pre - tratamiento.

Se describe un 17.9% de aumento de testosterona y un 12.4% de TSH a las 52 semanas de tratamiento.

Función reproductiva

No se producen cambios en la concentración espermática, ni en la motilidad o morfología de los espermatozoides

Existe una disminución del volumen de eyaculación pero dentro de los valores normales.

Carcinogénesis, mutagenesis, trastornos de la fertilidad

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Carcinogénesis: Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración con ratones B6C3F1 con dosis de 3, 35, 250, y 500 mg/kg/día en los machos y 3, 35, y 250 mg/kg/día en las hembras.Se observó un aumento en la incidencia de adenomas hepatocelulares benignos con dosis de 250 mg/kg/día (290 veces mayor a la dosis máxima recomendada en humanos - dosis diaria de 0,5 mg) sólo en las hembras. Se detectaron 2 de los 3 principales metabolitos humanos en los ratones. La exposición a estos metabolitos en los ratones fue menor que en los humanos o no pudo detectarse.
En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración con ratas Han Wistar, con dosis de 1,5 – 7,5 y 53 mg/kg/día en los machos y 0,8 – 6,3 y 15 mg/kg/día en las hembras, se informó un aumento de adenomas de células Leydig en los testículos con una dosis 135 veces mayor a la dosis máxima recomendada en humanos (dosis de 53 mg/kg/día o aún mayor). Se observó mayor incidencia de hiperplasia de células Leydig con una dosis 52 veces mayor a la dosis máxima recomendada en humanos (dosis de 7,5 mg/kg/día y mayores administradas a ratas machos). Se ha demostrado una correlación positiva entre los cambios proliferativos de las células de Leydig y el aumento de las concentraciones séricas de la hormona luteinizante con los inhibidores de la 5 α -reductasa, consistente con un efecto en el eje hipotalámico-pituitario-testicular tras la inhibición de la 5 α-reductasa. Con dosis tumorigénicas, los niveles de la hormona luteinizante en las ratas aumentaron un 167%. En este estudio, se evaluó la carcinogenicidad en los principales metabolitos humanos (a una exposición de 1 a 3 veces la exposición clínica esperada).
Mutagénesis: Se evaluó la genotoxicidad de la dutasterida en un ensayo de mutagénesis bacteriana (prueba de Ames), en un ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino CHO, y en un ensayo de micronúcleos en ratas. Los resultados no indicaron ningún potencial genotóxico del compuesto activo. Dos de los principales metabolitos humanos también resultaron negativos en la prueba de Ames.
Deterioro de la fertilidad: Las ratas macho sexualmente maduras que recibieron dutasterida en dosis 0,1 a 110 veces mayor a la dosis máxima recomendada en humanos (dosis de 0,05 – 10 – 50 y 500 mg/kg/día administradas en animales hasta un máximo de 31 semanas) sufrieron deterioro en la fertilidad relacionado tanto con la dosis como con el tiempo de administración; reducción del recuento espermático (absoluto) en los fluidos epididimales pero no de la concentración de espermas (con dosis de 50 y 500 mg/kg/día); reducción del peso del epidídimo, de la próstata y de las vesículas seminales; y cambios microscópicos en los órganos reproductivos masculinos. Los efectos sobre la fertilidad se revirtieron a las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, y el recuento espermático volvió a sus valores normales después de 14 semanas de finalizado el tratamiento. Los cambios relacionados con la 5 α-reductasa consistieron en la vacuolización citoplasmática del epitelio tubular en los epidídimos y la disminución del contenido citoplasmático del epitelio, consistente con la reducción de la actividad secretora en la próstata y vesículas seminales. Los cambios microscópicos ya no estaban presentes para la semana 14 post-tratamiento en

el grupo que recibió dosis bajas, y se habían recuperado parcialmente en el resto de los grupos tratados. Se detectaron niveles bajos de dutasterida (0,6 a 17 ng/mL) en la sangre de las ratas hembras no tratadas que habían sido cruzadas con machos tratados con dosis de 10, 50, o 500 mg/kg/día durante 29 a 30 semanas. En un estudio de fertilidad realizado con ratas hembras, la administración oral de dutasterida en dosis de 0,05 - 2,5 -12,5 y 30 mg/kg/día causó disminución del tamaño de las crías, mayor reabsorción embrionaria, y feminización de los fetos macho (reducción de la distancia anogenital) con dosis 2 a 10 veces mayor a la dosis máxima recomendada en humanos (dosis de 2,5 mg/kg/día o mayor, en animales). También se observaron reducciones en el peso corporal de los fetos de ratas con dosis aproximadamente 0,02 veces la dosis máxima recomendada en humanos (0,5 mg/kg/día).

Embarazo

Embarazo categoría X. DECITON está contraindicado en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y durante el embarazo. DECITON es un inhibidor de la 5 α-reductasa que cataliza la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT), una hormona necesaria para el normal desarrollo de los genitales masculinos. En los estudios de reproducción y desarrollo realizados con animales, la dutasterida inhibió el normal desarrollo de los genitales externos en los fetos macho. Por lo tanto, DECITON puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Si DECITON es usado durante el embarazo o si la paciente quedase embarazada durante el tratamiento con DECITON, deberá ser advertida del potencial riesgo para el feto.

Las anomalías congénitas de los órganos genitales masculinos son una consecuencia fisiológica de la inhibición de la conversión de testosterona en DHT por parte de los inhibidores de la 5 α-reductasa. Estos resultados son similares a los observados en los niños con deficiencia genética de 5 α-reductasa. La dutasterida se absorbe a través de la piel. Para evitar la potencial exposición fetal, las mujeres que estén embarazadas o con posibilidad de quedar embarazadas no deberían manipular los comprimidos de DECITON. Si entrase en contacto con el contenido de los comprimidos, deberá lavar el área de contacto con agua y jabón en forma inmediata (ver Advertencias y Precauciones). La dutasterida se segrega junto con el semen. La concentración más alta de dutasterida en el semen de hombres bajo tratamiento fue de 14 ng/mL. Teniendo en cuenta la exposición de una mujer de 50 kg de peso a 5 mL de semen, y una absorción del 100%, la concentración de dutasterida en la mujer sería de alrededor de 0,0175 ng/mL. Esta concentración es 100 veces menor a las concentraciones que produjeron anomalías en los genitales masculinos en los estudios realizados con animales. La dutasterida está altamente unida a las proteínas en el semen del hombre (más del 96%); esto puede reducir la cantidad de dutasterida disponible para la absorción vaginal.

En un estudio de desarrollo embrio-fetal realizado con ratas hembras, la administración oral de dutasterida en dosis diarias de 0,5 mg (10 veces menores a la dosis máxima recomendada en humanos), produjo malformaciones en los genitales masculinos en los fetos (disminución de la

ANMAT FOLIO Nº 48 MESA DE ENTRADA

distancia anogenital con dosis de 0,05 mg/kg/día), desarrollo de los pezones, hipospadias, y distensión de las glándulas prepuciales en las crías macho (con dosis de 0,05 - 2,5 - 12,5 y 30 mg/kg/día). Se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas con dosis de hasta 111 veces la dosis máxima recomendada en humanos, y reducción en el peso corporal de los fetos con dosis de alrededor de 15 veces la dosis máxima recomendada en humanos (dosis de 2,5 mg/kg/día en los animales). Se registraron aumentos en la incidencia de variaciones esqueléticas, consideradas como demoras en la osificación asociadas con la reducción del peso corporal, con dosis de hasta 56 veces la dosis máxima recomendada en humanos (dosis de 12,5 mg/kg/día en los animales).

En un estudio embrio-fetal realizado con conejos, se administraron dosis orales de 28 a 93 veces la dosis máxima recomendada en humanos (dosis de 30, 100, y 200 mg/kg/día en los animales) durante el período de mayor organogénesis (entre los días 7 al 29 de gestación) para incluir el último período de desarrollo de genitales externos. La evaluación histológica de la papila genital de los fetos reveló evidencia de feminización de los fetos macho con todas las dosis. Un segundo estudio embrio-fetal realizado en conejos con dosis de 0,3 a 53 veces la exposición clínica esperada (dosis de 0,05 - 0,4 - 3,0 y 30 mg/kg/día en animales) también produjo evidencia de feminización de los genitales en los fetos macho con todas las dosis.

En un estudio de desarrollo prenatal y post natal realizado con ratas, se administraron dosis orales de dutasterida de 0,05 - 2,5 - 12,5 o 30 mg/kg/día. Se observó evidencia inequívoca de feminización de los genitales externos de las crías macho (tal como disminución de la distancia anogenital, mayor incidencia de hipospadias, desarrollo de los pezones) expuestos a una dosis 14 a 90 veces mayor a la dosis máxima recomendada en humanos (dosis de 2,5 mg/kg/día o mayores, en animales). Con dosis que representan unas 0,05 veces la exposición clínica esperada (dosis de 0,05 mg/kg/día, en animales), la evidencia de feminización se limitó a una leve (pero estadísticamente significativa) disminución de la distancia anogenital. Las dosis de 2,5 a 30 mg/kg/día, administradas en animales, produjeron gestación prolongada en las madres, alteraciones vaginales en las crías hembra, y reducciones en el peso de la próstata y de la vesícula seminal en las crías macho. Se afectó la respuesta a los estímulos en los recién nacidos con dosis mayores o iguales a 12,5 mg/kg/día. Hubo aumento de crías nacidas muertas con dosis de 30 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo embrio-fetal con monas rhesus preñadas, se administraron dosis intravenosas de dutasterida comparables a la concentración hallada en el semen humano. La dutasterida se administró entre los días 20 al 100 de la gestación, en dosis de 400, 780, 1.325, o 2.010 ng/día (12 monas/grupo). El desarrollo de los genitales externos en las crías macho no se vio afectado. Con las dosis mayores aplicadas en el estudio se observó reducción en el peso de glándulas suprarrenales y próstata en los fetos, y disminución en el peso de ovarios y testículos. En base a las concentraciones de semen más altas medidas en los hombres tratados con dutasterida (14

ANMAT FOLIO Nº 49 MESA DE ENTRADA

ng/ml), estas dosis representan entre 0,8 y 16 veces la máxima exposición potencial de una mujer de 50 kg a 5 ml de semen por día procedente de un hombre tratado con dutasterida, asumiendo una absorción del 100%. (Estos cálculos se basan en niveles del fármaco en sangre que se alcanzan a 32 - 186 veces la dosis diaria máxima administrada a monas preñadas en una base de ng/kg). La dutasterida está altamente unida a las proteínas en el semen humano (en más del 96%); esto reduce potencialmente la cantidad de dutasterida disponible para la absorción vaginal. Se desconoce si los conejos o monos rhesus producen alguno de los principales metabolitos hallados en los seres humanos.
Los cálculos de los valores de exposición utilizados para comparar los estudios realizados con animales con las dosis máximas recomendadas en los seres humanos para la dutasterida, se basan en las concentraciones en sangre en estado estacionario.

Lactancia

DECITON está contraindicado en este periodo. Se desconoce si dutasterida se excreta por la leche materna.

Pediatría

DECITON está contraindicado en pacientes pediátricos. La seguridad y eficacia no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes ancianos

De los 2.167 sujetos varones tratados con dutasterida en 3 estudios clínicos, el 60% tenía 65 años de edad o más, y el 15% tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias importantes en la seguridad ni en la eficacia en estos sujetos en comparación con los sujetos más jóvenes. Otros datos clínicos reportados no identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes de mayor edad y los de menor edad, pero es probable que ocurra mayor sensibilidad entre los pacientes de edad avanzada (*ver Farmacocinética*).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajustar las dosis de DECITON en pacientes con insuficiencia renal (*ver Farmacocinética*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. Dado que la dutasterida se metaboliza ampliamente, la exposición puede ser mayor en los pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, en un estudio clínico en el que 60 sujetos recibieron 5 mg (10 veces la dosis terapéutica) en forma diaria durante 24 semanas, no se observaron eventos adversos adicionales en comparación con los observados con dosis terapéuticas de 0,5 mg (ver Farmacocinética).

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se conducen en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices registrados en

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 50 MESA DE ENTRADA

los estudios realizados con otro fármaco, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

De acuerdo con los datos obtenidos de los estudios clínicos realizados con dutasterida en monoterapia o en combinación con tamsulosina:

- Las reacciones adversas más comunes observadas en los sujetos que recibieron dutasterida fueron: impotencia, disminución de la libido, trastornos en las mamas (incluyendo agrandamiento y dolor mamario), y alteraciones en la eyaculación. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en los sujetos que recibieron una terapia combinada (dutasterida + tamsulosina) fueron: impotencia, disminución de la libido, trastornos en las mamas (incluyendo agrandamiento y dolor mamario), alteraciones en la eyaculación, y mareos. Las alteraciones en la eyaculación ocurrieron con mayor frecuencia en los sujetos que recibieron la terapia combinada (11%) en comparación con los que recibieron dutasterida (2%) o tamsulosina (4%) como monoterapia.
- El 4% de los sujetos que recibieron dutasterida, y el 3% de los que recibieron el placebo, debieron abandonar el estudio a causa de reacciones adversas. En este caso, la reacción adversa reportada con mayor frecuencia fue la impotencia (1%).
- En el estudio clínico que evaluó la terapia combinada, el 6% de los sujetos que recibieron terapia combinada (dutasterida + tamsulosina) y el 4% de los sujetos que recibieron dutasterida o tamsulosina como monoterapia, debieron abandonar el estudio a causa de reacciones adversas. En este caso, la reacción adversa reportada con mayor frecuencia en todos los grupos tratados fue la disfunción eréctil (1% a 1,5%).

Monoterapia: Más de 4.300 sujetos varones con HPB fueron seleccionados al azar para recibir placebo o 0,5 mg diarios de dutasterida en tres estudios idénticos de 2 años de duración, controlados con un placebo, de doble ciego, y de Fase III, que fueron seguidos por un estudio extensivo de etiqueta abierta de 2 años de duración. Durante el período de tratamiento de doble ciego, 2.167 sujetos varones fueron expuestos a dutasterida (1.772 por 1 año y 1.510 por 2 años). Al incluir las extensiones de etiqueta abierta, 1.009 sujetos varones fueron expuestos a dutasterida durante 3 años y 812 durante 4 años. La edad de la población estudiada osciló entre 47 y 94 años (edad promedio: 66 años) y más del 90% eran de origen caucásico. La Tabla 1 resume las reacciones adversas reportadas en al menos el 1% de los sujetos que recibieron dutasterida y con mayor incidencia que en los sujetos que recibieron el placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas en ≥1% de los sujetos durante un período de 24 meses.

Reacción adversa	Reacción adversa al momento de su aparición			
	Meses 0-6	Meses 7-12	Meses 13-18	Meses 19-24
Dudasterida (n) Placebo (n)	(n= 2.167) (n = 2.158)	(n = 1.901) (n = 1.922)	(n = 1.725) (n = 1.714)	(n = 1.605) (n = 1.555)
Impotencia	4,7%	1,4%	1,0%	0,8%

ANMAT FOLIO Nº 51 MESA DE ENTRADA

Dutasterida Placebo	1,7%	1,5%	0,5%	0,9%
Disminución de la libido Dutasterida Placebo	3,0% 1,4%	0,7% 0,6%	0,3% 0,2%	0,3% 0,1%
Alteraciones en al eyaculación Dutasterida Placebo	1,4% 0,5%	0,5% 0,3%	0,5% 0,1%	0,1% 0,0%
Trastornos en las mamas [a] Dutasterida Placebo	0,5% 0,2%	0,8% 0,3%	1,1% 0,3%	0,6% 0,1%

[a] Incluye agrandamiento y dolor mamario.

Tratamiento a largo plazo (hasta 4 años):

Cáncer de próstata de alto grado: El estudio REDUCE fue un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado con un placebo, en el que participaron 8.231 hombres entre 50 y 75 años de edad con valores de PSA sérico de 2,5 ng/mL a 10 ng/mL y con una biopsia de próstata negativa dentro de los primeros 6 meses. Los sujetos fueron seleccionados al azar para recibir el placebo (n=4.126) o 0,5 mg diarios de dutasterida (n=4.105) durante 4 años. La edad promedio fue de 63 años y el 91% eran de origen caucásico. Los sujetos fueron sometidos a biopsias prostáticas programadas según el protocolo a los 2 y a los 4 años de tratamiento, o cuando el médico lo indicase. Se informó mayor incidencia de cáncer de próstata de 8 a 10 puntos en la escala de Gleason en los hombres que recibieron dutasterida (1,0%), en comparación con los que recibieron el placebo (0,5%) (*ver Advertencias y Precauciones*). En un estudio clínico de 7 años de duración, controlado con un placebo, realizado con otro inhibidor de la 5 α-reductasa (5 mg de finasterida, PROSCAR), se observaron resultados similares para el cáncer de próstata de 8 a 10 puntos en al escala de Gleason (1,8% para finasterida frente a 1,1% para el placebo). No pudo demostrarse el beneficio clínico en pacientes con cáncer de próstata tratados con dutasterida.

Trastornos reproductivos y mamarios: En los 3 ensayos pivotales controlados con un placebo de 4 años de duración, realizados con dutasterida para el tratamiento de la HPB, no hubo evidencia de aumentos en la incidencia de trastornos sexuales (impotencia, disminución de la libido, y alteraciones en la eyaculación) ni de trastornos mamarios, con la extensión del período de tratamiento. En estos 3 ensayos realizados se informó un caso de cáncer de mama en el grupo tratado con dutasterida y un caso en el grupo que recibió el placebo. No se informaron casos de cáncer de mama en ninguno de los grupos tratados durante el estudio CombAT ni en el estudio REDUCE, ambos de 4 años de duración.

Se desconoce la relación existente entre el uso a largo plazo de dutasterida y el desarrollo de cáncer de mama en los hombres.

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 52 MESA DE ENTRADA

LKM

Absolutamente Confiable

Terapia de combinación con un alfabloqueante (CombAT): En un estudio de doble ciego de 4 años de duración, más de 4.800 sujetos varones con HPB fueron seleccionados al azar para recibir 0,5 mg de dutasterida, 0,4 mg de tamsulosina, o terapia combinada (0,5 mg de dutasterida + 0,4 mg de tamsulosina), administrados en dosis diarias. 1.623 de los sujetos participantes recibieron monoterapia con dutasterida, 1.611 recibieron monoterapia con tamsulosina, y 1.610 recibieron la terapia combinada. La población participante tenía entre 49 y 88 años de edad (edad promedio: 66 años) y el 88% era de origen caucásico. La Tabla 2 muestra las reacciones adversas reportadas en al menos el 1% de los sujetos del grupo de terapia combinada, observadas con mayor frecuencia que en los grupos que recibieron monoterapia con dutasterida o tamsulosina.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en ≥1% de los sujetos durante un período de 48 meses y con mayor frecuencia en el grupo que recibió terapia combinada que en los grupos que recibieron monoterapia con dutasterida o Tamsulosina (CombAT) al momento de su aparición.

	Reacción adversa al momento de su aparición				
	Año 1				
Reacción adversa	Meses 0-6	Meses 7-12	Año 2	Año 3	Año 4
Combinación[a]	(n = 1.610)	(n = 1.527)	(n = 1.428)	(n = 1.283)	(n = 1.200)
Dutasterida	(n = 1.623)	(n = 1.548)	(n = 1.464)	(n = 1.325)	(n = 1.200)
Tamsulosina	(n = 1.611)	(n = 1.545)	(n = 1.468)	(n = 1.281)	(n = 1.112)
Alteraciones en la eyaculación[b]					
Combinación	7,8%	1,6%	1,0%	0,5%	<0,1%
Dutasterida	1,0%	0,5%	0,5%	0,2%	0,3%
Tamsulosina	2,2%	0,5%	0,5%	0,2%	0,3%
Impotencia[c]					
Combinación	5,4%	1,1%	1,8%	0,9%	0,4%
Dutasterida	4,0%	1,1%	1,6%	0,6%	0,3%
Tamsulosina	2,6%	0,8%	1,0%	0,6%	1,1%
Disminución de la libido[d]					
Combinación	4,5%	0,9%	0,8%	0,2%	0,0%
Dutasterida	3,1%	0,7%	1,0%	0,2%	0,0%
Tamsulosina	2,0%	0,6%	0,7%	0,2%	<0,1%

Rev 01
CC

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 53 MESA DE ENTRADA

Trastornos en las mamas[e]					
Combinación	1,1%	1,1%	0,8%	0,9%	0,6%
Dutasterida	0,9%	0,9%	1,2%	0,5%	0,7%
Tamsulosina	0,4%	0,4%	0,4%	0,2%	0,0%
Mareos					
Combinación	1,1%	0,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
Dutasterida	0,5%	0,3%	0,1%	<0,1%	<0,1%
Tamsulosina	0,9%	0,5%	0,4%	<0,1%	0,0%

a Combinación = 0,5 mg de dutasterida + 0,4 mg de tamsulosina, ambos administrados 1 vez al día.
b Incluye anorgasmia, eyaculación retrógrada, disminución del volumen de semen, disminución de la sensación orgásmica, orgasmo anormal, eyaculación retardada, alteraciones en la eyaculación, fallas en la eyaculación, y eyaculación precoz.
c Incluye disfunción eréctil y trastornos en el deseo sexual.
d Incluye disminución de la libido, alteraciones en la libido, pérdida de libido, disfunción sexual, y disfunción sexual masculina.
e Incluye agrandamiento mamario, ginecomastia, hinchazón y dolor en las mamas, sensibilidad mamaria, hinchazón y dolor en el pezón.

Insuficiencia cardíaca: En el estudio CombAT, luego de 4 años de tratamiento, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor en el grupo que recibió terapia combinada (12/1.610; 0,7%) que en el grupo que recibió monoterapia: dutasterida, 2/1.623 (0,1%) y tamsulosina, 9/1.611 (0,6%). También se evaluó la insuficiencia cardíaca en un estudio aislado controlado con un placebo, de 4 años de duración, con dutasterida administrado a sujetos varones con riesgo de desarrollar cáncer de próstata. La incidencia de insuficiencia cardíaca en los sujetos que recibieron dutasterida fue de 0,6% (26/4.105) en comparación con el 0,4% (15/4.126) reportado entre los sujetos que recibieron el placebo. La mayoría de los sujetos con insuficiencia cardíaca en ambos estudios no presentaron comorbilidades asociadas con el mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, se desconoce la importancia clínica del desbalance numérico en la insuficiencia cardíaca. No ha podido establecerse la relación causal entre dutasterida, administrado solo o en combinación con tamsulosina, y la insuficiencia cardíaca. No se observaron desequilibrios en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares en ninguno de los estudios.

Experiencia de post-comercialización
Se identificaron las siguientes experiencias adversas durante el uso posterior a la aprobación de dutasterida. Dado que estas reacciones adversas fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar con certeza la frecuencia de las mismas ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Fueron incluidas en base a una

ANMAT FOLIO Nº 54 MESA DE ENTRADA

combinación de los siguientes factores: la gravedad de la reacción, la frecuencia del informe, y la potencial relación causal con dutasterida.
Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, tales como erupciones cutáneas, prurito, urticaria, edema localizado, reacciones graves en la piel, y angioedema.
Neoplasias: carcinoma mamario en los hombres.
En estudios post-comercialización se ha reportado un aumento de la incidencia de cáncer de próstata de alto grado en hombres tratados con inhibidores de la 5 α-reductasa.

SOBREDOSIFICACION
En los estudios realizados con voluntarios, se administraron dosis únicas de dutasterida de hasta 40 mg (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días, sin que se registren eventos significativas en cuanto a la seguridad. En un estudio clínico, se administraron dosis diarias de 5 mg (10 veces la dosis terapéutica) a 60 sujetos durante 6 meses, sin que ocurran eventos adversos adicionales a los observados con dosis terapéuticas de 0,5 mg.
No existe antídoto específico para la dutasterida; por lo tanto, en casos de sospecha de sobredosis debe proporcionarse un tratamiento sintomático y de soporte, según sea apropiado.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE SOBREDOSIS CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-666612247.
HOSPITAL A, POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACION:
DECITON comprimidos: en envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90,100, 200 y 500 comprimidos, los tres últimos para Uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACION:
En su envase original en lugar seco a temperatura ambiente desde 15ºC hasta 30°C. Proteger de la luz

"...Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas..."

"...Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica..."
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº 55.062

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT
FOLIO Nº 55
MESA DE ENTRADAS

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438, CABA
Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico
Elaboración: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de la última revisión: 12/2012

Rev 01
CC

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.