



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **8609**

BUENOS AIRES, **19 OCT 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007958-15-7 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AVODART / DUTASTERIDE Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, DUTASTERIDE 0,50 mg, 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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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.

Rp.
4/



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº

8 6 0 9

Que a fojas 134 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada AVODART / DUTASTERIDE Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, DUTASTERIDE 0,50 mg, aprobada por Certificado Nº 52.808 y Disposición Nº 0891/06, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 15, 21 a 33 y 39 a 51, para los prospectos y de fojas 16 a 20, 34 a 38 y 52 a 56, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0891/06 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 15 y la información para el paciente autorizada por las fojas 16 a 20, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

Rp.



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

DISPOSICIÓN Nº 8609

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 52.808 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 e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-007958-15-7

DISPOSICIÓN Nº 8609

Jfs

Rf
/

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...8600 a los efectos de su anexo 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: CAPSULAS BLANDAS, DUTASTERIDE 0,50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0891/06.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-023683-05-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 2244/14 (prospectos).	Prospectos de fs. 3 a 15, 21 a 33 y 39 a 51, corresponde desglosar de fs. 3 a 15. Información para el paciente de fs. 16 a 20, 34 a 38 y 52 a 56, corresponde desglosar de fs. 16 a 20.-

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

Rp.
-f.



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 N° 52.808 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de..... **19 OCT 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-007958-15-7

DISPOSICIÓN N°

Jfs

8609

rp.
7.


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

8609



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

9 OCT 2015

AVODART® DUTASTERIDE 0,50 mg Cápsulas blandas

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Avodart® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Avodart®
3. Cómo tomar Avodart®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Avodart®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Avodart® y para qué se utiliza

Avodart® se utiliza en hombres con la próstata agrandada (hiperplasia prostática benigna)- un crecimiento de la próstata no maligno, causada por la producción excesiva de una hormona llamada dihidrotestosterona.

El ingrediente activo es dutasteride. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de 5-alfa-reductasa.

Cuando la próstata crece, lleva a problemas urinarios, como dificultad para orinar y necesidad de ir al baño frecuentemente. También puede provocar que el flujo urinario sea más lento y menos fuerte. Si no se trata, hay un riesgo de que se bloquee por completo el flujo de orina (*retención urinaria aguda*). Esto requiere tratamiento médico inmediato. En algunas circunstancias, se requiere cirugía para remover o reducir el tamaño de la próstata. **Avodart®** disminuye la producción de dihidrotestosterona, lo que ayuda a encoger la próstata y aliviar los síntomas. Esto reducirá el riesgo de retención urinaria aguda y necesidad de cirugía.

Avodart® también puede ser usado con otro medicamento llamado tamsulosina (usada para tratar los síntomas de próstata agrandada)

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Avodart®

No tome Avodart®

- Si Ud. es alérgico al dutasteride, otros inhibidores de 5-alfa-reductasa, soja, maní o cualquier otros ingrediente de este medicamento (ver **Contenido del envase e información adicional**)
- Si tiene una enfermedad grave del hígado.

→ Si piensa que alguna de estas situaciones le aplica, **no tome** este medicamento hasta que haya hablado con su médico.

Este medicamento es solo para hombres. No debe ser tomado por mujeres, niños o adolescentes.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de tomar **Avodart®**

- En algunos estudios clínicos, más pacientes que tomaron dutasteride junto con otro medicamento llamado alfa-bloqueante, como tamsulosina, experimentaron falla cardíaca que pacientes tomando solo dutasteride o solo alfa-bloqueante. Falla cardíaca significa que su corazón no bombea sangre tan bien como debiera.
- **Asegúrese que su médico sepa si Ud. presenta problemas de hígado.** Si tiene alguna enfermedad que afecte su hígado, Ud. puede necesitar algunos controles adicionales mientras tome **Avodart®**
- **Mujeres, niños y adolescentes** no deben manipular cápsulas de **Avodart®** con pérdidas, ya que el ingrediente activo puede absorberse a través de la piel. **Lave el área afectada inmediatamente** con jabón y agua si hay contacto con la piel.
- **Use preservativo durante las relaciones sexuales.** Se ha encontrado dutasteride en el semen de hombres que toman **Avodart®**. Si su compañera está o puede estar embarazada, Ud. debe evitar exponerla a su semen ya que dutasteride puede afectar el desarrollo normal del bebe varón. Dutasteride ha demostrado disminuir el recuento de espermatozoides, el volumen del semen y la motilidad. Esto puede reducir su fertilidad.
- **Avodart® afecta el análisis de sangre de PSA** (antígeno prostático específico), que a veces se usa para detectar cáncer de próstata. Su médico debería saber de este efecto y puede seguir usando el análisis para detectar cáncer de próstata. Si a Ud. le hacen análisis de sangre para PSA, dígame a su médico que está tomando **Avodart®**. **Los hombres que toman Avodart® deberían chequear su PSA regularmente.**
- En un estudio clínico de hombres con riesgo aumentado de padecer cáncer de próstata, los hombres que tomaban **Avodart®** tuvieron con **más frecuencia una forma seria de cáncer de próstata** que los hombres que no tomaban **Avodart®**. El efecto de **Avodart®** en esta forma seria de cáncer de próstata no es claro.
- **Avodart® puede causar agrandamiento mamario y sensibilidad.** Si esto se vuelve un problema o **si nota bultos en los pechos o secreción en los pezones** Ud. debe hablar con su médico ya que esos cambios pueden ser síntomas de una condición seria, como cáncer de mama.

→ **Hable con su médico o farmacéutico** si tiene preguntas acerca de tomar **Avodart®**.

Otros medicamentos y Avodart®

Hable con su médico si está tomando, ha tomado recientemente, o puede llegar a tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden interactuar con **Avodart®** y puede ser más probable que sufra efectos adversos. Estos medicamentos pueden incluir:

- **Verapamilo o diltiazem** (para la presión alta)
- **Ritonavir o indinavir** (para HIV)
- **Itraconazol o ketaconazol** (para infecciones por hongos)
- **Alfa-bloqueantes** (para agrandamiento de próstata o presión alta)

→ Hable con su médico si está tomando alguno de estos medicamentos. Puede ser necesario reducir su dosis de **Avodart®**.

Avodart® con alimentos y bebidas

Avodart® puede ser tomado con o sin alimentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Las mujeres embarazadas (o que pueden estarlo) no deben manipular cápsulas con filtraciones. El dutasteride se absorbe a través de la piel y puede afectar el desarrollo normal de bebe varón. Este es un riesgo particular en la primeras 16 semanas de embarazo.

Use preservativo durante el contacto sexual. Se ha encontrado dutasteride en semen de hombres que toman **Avodart**[®]. Si su compañera está o puede estar embarazada, Ud. debe evitar exponerla a su semen.

Avodart[®] ha demostrado reducir el recuento de espermatozoides, el volumen de semen y la motilidad. Por lo tanto la fertilidad masculina puede verse reducida.

→ **Contacte a su médico** para solicitar consejo si una mujer embarazada entra en contacto con dutasteride.

Manejo y uso de maquinarias.

Es improbable que **Avodart**[®] afecte su habilidad de manejar u operar maquinaria.

Avodart[®] contiene lecitina de soja.

Este medicamento contiene lecitina de soja, que puede contener aceite de soja. Si Ud. es alérgico al maní o la soja, no use este medicamento.

3. Cómo tomar Avodart[®]

Siempre tome Avodart[®] exactamente como su médico o farmacéutico le indiquen. Si no lo toma regularmente el monitoreo de sus niveles de PSA pueden verse afectados. Hable con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cuanto tomar

La dosis recomendada es una cápsula (0,5 mg) una vez al día. Trague las cápsulas enteras con agua. No mastique ni abra las cápsulas. El contacto con el contenido de las cápsulas puede irritar su boca o garganta.

Avodart[®] es un tratamiento a largo plazo. Algunos hombres notan una mejoría temprana en los síntomas. Sin embargo, otros pueden necesitar tomar **Avodart**[®] por 6 meses o más hasta que empiezan a tener un efecto. Siga tomando **Avodart**[®] tanto tiempo como le indique su médico.

Si toma más Avodart[®] del que debe

Contactate a su médico o farmacéutico para solicitar consejo si toma demasiadas cápsulas de **Avodart**[®].

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Si Ud. olvida tomar Avodart[®]

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada. Solo tome su próxima dosis a la hora habitual.

No deje de tomar Avodart[®] sin consultar con su médico

No deje de tomar **Avodart**[®] sin antes consultar con su médico. Ud. puede tardar 6 meses o más en notar un efecto.

5

→ Si tiene más preguntas acerca del uso de este producto, hable con su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, este medicamento puede producir efecto adversos, aunque no todos los pacientes medicados con Avodart® los sufren.

Reacciones alérgicas

Los signos de reacciones alérgicas pueden incluir:

- Erupción cutánea (que puede picar)
- Urticaria (como erupción por ortigas)
- Hinchazón de los párpados, rostro, labios, brazos o piernas.

→ Contactarse con su médico inmediatamente si tiene algunos de estos síntomas, y suspenda el uso de Avodart®.

Efectos adversos comunes

Pueden afectar hasta 1 en 10 hombres que toman Avodart®

- Imposibilidad de lograr o mantener una erección (*impotencia*), esto puede continuar luego de suspender el uso de Avodart®.
- Disminución del deseo sexual (*libido*), esto puede continuar luego de suspender el uso de Avodart®.
- Dificultad para eyacular, esto puede continuar luego de suspender el uso de Avodart®.
- Agrandamiento de los pechos o sensibilidad (*ginecomastia*).
- Mareos cuando se toma con tamsulosina.

Efectos adversos poco comunes

Pueden afectar hasta 1 en 100 hombres que toman Avodart®

- Falla cardíaca (el corazón se vuelve menos eficiente en bombear sangre al cuerpo. Ud. puede tener síntomas tales como falta de aire, cansancio extremo e hinchazón de tobillos y piernas)
- Pérdida de cabello (usualmente del cuerpo) o crecimiento de cabello.

Efectos adversos de frecuencia desconocida

La frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles:

- Humor depresivo
- Dolor e hinchazón de los testículos

→ Si alguno de estos efectos adversos se vuelve serio, o si nota cualquier efecto adverso no listado en este prospecto, hable con su médico o farmacéutico.

Reporte de efectos adversos

Si tiene cualquier efecto adverso, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso no listado en este prospecto.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

5. Conservación de Avodart®

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Almacenar a una temperatura inferior a los 30°C. No usar luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes indicado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Cada cápsula blanda de **Avodart®** contiene:

Ingrediente activo: Dutasteride 0,50 mg.

Otros ingredientes: Mono y diglicéridos del ácido caprílico/cáprico; Hidroxitolueno butilado; Gelatina; Glicerol; Dióxido de Titanio E171; Óxido de hierro amarillo E172; Tinta roja de impresión; Triglicéridos de cadena media; Lecitina; Macrogol.

Presentación:

Envases conteniendo 10; 30 y 90 cápsulas blandas. Puede ser posible que no todas las presentaciones estén disponibles.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Catalent France Beinheim S.A., Francia.

Acondicionado por: Catalent Germany Schorndorf GmbH, Alemania.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

UK PI Oct 2013

Fecha de última revisión:...../...../..... Disp. N°

2609



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.

Las cápsulas contienen lecitina (que puede contener aceite de soja).

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.

Ver **Propiedades farmacodinámicas**, para obtener información sobre los efectos del tratamiento y poblaciones de pacientes estudiadas en estudios 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 ml en el nivel basal hasta 42,1 ml) en el mes 12, comparado con una reducción promedio del 0,5% (de 54,0 ml hasta 53,7 ml) 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 ml en el nivel basal hasta 21,4 ml) en el grupo de **Avodart®** comparado con un aumento promedio del 7,9% (de 26,8 ml hasta 27,5 ml) 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

8609



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.

Eficacia clínica y seguridad:

La eficacia primaria de **Avodart**[®] 0,5 mg/día o placebo se evaluó en tres estudios doble ciego, controlados con placebo, multinacionales, multicéntricos, durante 2 años en 4.325 sujetos de sexo masculino con síntomas moderados a severos de HPB que tenían próstatas de ≥ 30 ml 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 completó 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 (Q_{máx}) 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.

Q_{máx} (Flujo Urinario Máximo):

El Q_{máx} promedio basal para los estudios fue de aproximadamente 10 ml/seg (Q_{máx} 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 patrón de pérdida de cabello (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 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 pacientes-año 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. No hubo casos adicionales en ninguno de los grupos de tratamiento en los estudios clínicos de 4 años CombAT y REDUCE en los cuales 17.489 pacientes-año se expusieron a dutasteride y 5.027 pacientes-año se expusieron a la combinación de dutasteride y tamsulosina. Actualmente no es claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama y el uso prolongado de 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:

El tratamiento con **Avodart®** 0,5 mg/día (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/día (n=1.611) o la combinación de **Avodart®** 0,5 mg más tamsulosina 0,4 mg (n=1.610) fue evaluado en sujetos de sexo masculino con síntomas moderados a severos de HPB quienes tenían próstatas ≥ 30 ml y un valor de PSA dentro del rango 1,5 – 10 ng/ml en un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, de grupos paralelos (estudio CombAT). Aproximadamente el 53% de los sujetos habían sido expuestos previamente a un tratamiento con inhibidor de la 5- α -reductasa o alfa-bloqueante. El criterio de eficacia primario a los primeros 2 años de tratamiento fue un cambio en el Puntaje Internacional de Síntomas Prostáticos (siglas en inglés: IPSS), un instrumento de 8 puntos basado en AUA-SI con una pregunta adicional sobre calidad de vida. El criterio de eficacia secundario a los 2 años incluye el flujo urinario máximo (Q_{máx}) y el volumen prostático.

La combinación fue significativa para IPSS desde el mes 3 comparado con **Avodart®** y desde el mes 9 comparado con tamsulosina. Para Q_{máx} la combinación fue significativa desde el mes 6 comparado con ambos, **Avodart®** y tamsulosina.

El criterio de eficacia primario a los 4 años de tratamiento fue el tiempo al primer evento de RUA o cirugía relacionada a HPB. Luego de 4 años de tratamiento, la terapia de combinación redujo

en forma estadísticamente significativa el riesgo de RUA o cirugía relacionada a HPB (65,8% reducción en el riesgo $p < 0,001$ [IC 95%: 54,7% a 74,1%]) comparado a la monoterapia con tamsulosina. La incidencia de RUA o cirugía relacionada a HPB para el año 4 fue 4,2% para la terapia de combinación y 11,9% para tamsulosina ($p < 0,001$). Comparado con la monoterapia con **Avodart**[®], la terapia de combinación redujo el riesgo de RUA o cirugía relacionada con HPB en 19,6% ($p = 0,18$ [IC 95%: 10,9% a 41,7%]). La incidencia de RUA o cirugía relacionada con HPB para el año 4 fue 4,2% para la terapia de combinación y 5,2% para **Avodart**[®].

El criterio de eficacia secundario luego de 4 años de tratamiento incluyó el tiempo a la progresión clínica (definido como un término compuesto de: deterioro de IPSS en ≥ 4 puntos, eventos relacionados a HPB de RUA, incontinencia, infección del tracto urinario (ITU), e insuficiencia renal) cambio en el Puntaje Internacional de Síntomas Prostáticos (siglas en inglés: IPSS), flujo urinario máximo (Q_{máx}) y volumen prostático. Los resultados luego de 4 años de tratamiento se presentan en la tabla a continuación:

Parámetro	Punto de tiempo	Combinación	Avodart [®]	Tamsulosina
RUA o cirugía relacionada a HPB (%)	Incidencia al mes 48	4,2	5,2	11,9 ^a
Progresión clínica* (%)	Mes 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (unidades)	[Estado basal]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	-6,3	-5,3 ^b	-3,8 ^a
Q _{máx} (ml/seg)	[Estado basal]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	2,4	2,0	0,7 ^a
Volumen prostático (ml)	[Estado basal]	[54,7]	[54,6]	[55,8]
	Mes 48 (% de cambio desde el estado basal)	-27,3	-28,0	+4,6 ^a
Volumen de la zona de transición de la próstata (ml)#	[Estado basal]	[27,7]	[30,3]	[30,5]
	Mes 48 (% de cambio desde el estado basal)	-17,9	-26,5	18,2 ^a
Índice de impacto de HPB (siglas en inglés: BII) (unidades)	[Estado basal]	[5,3]	[5,3]	[5,3]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	-2,2	-1,8 ^b	-1,2 ^a
Pregunta 8 IPSS (Estado de salud relacionado a HPB) (unidades)	[Estado basal]	[3,6]	[3,6]	[3,6]
	Mes 48 (cambio desde el estado basal)	-1,5	-1,3 ^b	-1,1 ^a

Los valores de Estado basal son valores promedio y cambios desde el estado basal son ajustados a cambios promedio.

* La progresión clínica fue definida como un término compuesto de: deterioro de IPSS en ≥ 4 puntos, eventos relacionados a HPB de RUA, incontinencia, ITU, e insuficiencia renal.

Medido en sitios seleccionados (13% de los pacientes al azar).

^a La combinación fue significativa ($p < 0,001$) vs tamsulosina al mes 48.

^b La combinación fue significativa ($p < 0,001$) vs **Avodart**[®] al mes 48.

Insuficiencia Cardíaca

En un estudio de HPB de 4 años de **Avodart**[®] en combinación con tamsulosina en 4.844 hombres (Estudio CombAT) la incidencia del criterio compuesto insuficiencia cardíaca en el grupo de combinación (14/1.610; 0,9%) fue mayor que en cualquiera de los grupos de monoterapia: **Avodart**[®] (4/1.623; 0,2%) y tamsulosina (10/1.611; 0,6%).

En un estudio separado de 4 años en 8.231 hombres de 50 a 75 años, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y PSA al inicio del estudio entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml en el caso de hombres de 50 a 60 años de edad, o 3 ng/ml y 10,0 ng/ml en el caso de hombres mayores de 60 años de edad (Estudio REDUCE), hubo una mayor incidencia del criterio compuesto insuficiencia cardíaca en sujetos que tomaron **Avodart**[®] 0,5 mg una vez al día (30/4.105; 0,7%) en comparación con sujetos que tomaron placebo (16/4.126; 0,4%). Un análisis post hoc de este estudio mostró una mayor incidencia del criterio compuesto insuficiencia cardíaca en los sujetos que tomaron **Avodart**[®] y un alfa bloqueante concomitantemente (12/1.152; 1,0%), en comparación con sujetos que tomaron **Avodart**[®] y ningún alfa bloqueante (18/2.953; 0,6%), placebo y un alfa bloqueante (1/1.399; <0,1%), o placebo y ningún alfa bloqueante (15/2.727; 0,6%) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Cáncer prostático y tumores de alto grado

En un estudio de comparación de 4 años de placebo y **Avodart**[®] en 8.231 hombres entre 50 y 75 años, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un nivel basal de PSA entre 2,5 ng/ml y 10 ng/ml en el caso de hombres entre 50 y 60 años de edad, o 3 ng/ml y 10,0 ng/ml en el caso de hombres mayores a 60 años de edad (Estudio REDUCE), 6.706 sujetos tuvieron biopsias por punción prostática (principalmente establecidos por el protocolo) disponibles con el fin de determinar el Score de Gleason. Hubo 1517 sujetos diagnosticados con cáncer de próstata en el estudio. 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, 70%).

Hubo una incidencia más alta de cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 en el grupo tratado con **Avodart**[®] (n= 29; 0,9%) comparado con el grupo placebo (n= 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**[®] (n= 17; 0,5%) y el grupo placebo (n= 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**[®] (n= 12; 0,5%) comparado con el grupo placebo (n= 1; <0,1%) ($p=0,0035$). No hay información disponible acerca del efecto de **Avodart**[®] más allá de los 4 años en hombres con riesgo de cáncer de próstata. El porcentaje de sujetos diagnosticados con cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 fue consistente durante los periodos 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) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). No hubo diferencia en la incidencia de cáncer de próstata de clasificación Gleason 7-10 ($p=0,81$).

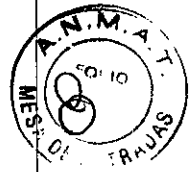
En un estudio en HPB de 4 años de duración (CombAT) en el cual no hubo biopsias indicadas por protocolo y de donde todos los diagnósticos de cáncer de próstata fueron basados en las biopsias, los índices de cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 fueron (n= 8; 0,5%) para **Avodart**[®], (n= 11; 0,7%) para tamsulosina y (n= 5; 0,3%) para terapia combinada (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

La relación entre **Avodart**[®] y el cáncer de próstata de alto grado no es clara.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:

8609



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 (C_{ee}) 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 P₄₅₀ 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.

A 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.

Insuficiencia renal:

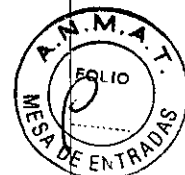
El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasteride no se ha estudiado. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg de dutasteride en estado estacionario se recupera en la orina humana, de modo que no se prevee un incremento clínicamente significativo de las concentraciones 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**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

8609



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, no deben masticarse o abrirse, ya que el contenido de la cápsula puede irritar la mucosa orofaríngea. Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos. 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 severa, está contraindicado el uso de dutasteride (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

CONTRAINDICACIONES:

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

Avodart® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dutasteride, otros inhibidores de la 5- α -reductasa, soja, maní 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 (incluyendo insuficiencia cardíaca) y después de haber considerado opciones de tratamiento alternativo, incluyendo monoterapias (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia cardíaca

En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de eventos reportados, falla cardíaca primaria y falla cardíaca congestiva) 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 ($\leq 1\%$) y variable entre los estudios (ver **Propiedades farmacodinámicas**).

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

Debe realizarse examen digital rectal, como también otras evaluaciones para el cáncer de próstata, en pacientes antes de iniciar el tratamiento con **Avodart®** y a partir de entonces en forma periódica.

La concentración sérica de antígeno prostático específico (PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. **Avodart®** produce una reducción en los niveles promedio de PSA en suero de aproximadamente un 50% después de 6 meses de tratamiento.

Los pacientes tratados con **Avodart®** deben tener un nuevo valor basal de PSA establecido luego de 6 meses de tratamiento con **Avodart®**. Se recomienda el monitoreo de los valores de PSA regularmente en adelante. Cualquier aumento confirmado desde el nivel más bajo de PSA

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 inhibidores de la 5 α -reductasa (Ver **Propiedades farmacodinámicas**). En la interpretación de valores de PSA para un paciente tratado con **Avodart®**, los valores previos de PSA deben ser tenidos en cuenta para su comparación.

El tratamiento con **Avodart®** no interfiere con el uso de PSA como una herramienta para asistir en el diagnóstico de cáncer de próstata después de que un nuevo valor basal haya sido establecido (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

Los niveles totales de PSA en suero vuelven a los valores basales dentro de un lapso de seis meses de discontinuar el tratamiento. La relación entre el PSA libre y total permanece constante incluso bajo la influencia de **Avodart®**. Si los médicos eligen usar un porcentaje de PSA 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.

Cáncer prostático y tumores de alto grado

Los resultados de un estudio clínico (Estudio REDUCE) en hombres con riesgo aumentado de cáncer de próstata revelaron una mayor incidencia de cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 en los hombres tratados con dutasteride en comparación con placebo. La relación entre dutasteride y cáncer de próstata de alto grado no es clara. Los hombres que toman **Avodart®** deben ser evaluados en forma regular por riesgo de cáncer de próstata incluyendo una prueba de PSA (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

Cápsulas con filtraciones

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.

Insuficiencia hepática

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**).

Cáncer de mama

Se ha reportado cáncer de mama en hombres que han tomado dutasteride en estudios clínicos (Ver **Propiedades farmacodinámicas**) y durante el periodo post-comercialización. Los médicos deben instruir a sus pacientes para reportar lo antes posible cualquier cambio en su tejido mamario tal como bultos o secreción del pezón. Actualmente no es claro si hay una relación causal entre la ocurrencia del cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de dutasteride.

Interacciones:

Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** para obtener información sobre la reducción de niveles de PSA 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:

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



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Spesserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

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-glicoproteína transportadora. Estudios de interacción *in vitro* indican que dutasteride no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 o CYP3A4.

In vitro, dutasteride no es metabolizado por citocromo P450 isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP2D6.

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.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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.

Embarazo y Lactancia:

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

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. Se desconoce si un feto masculino pueda verse 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).

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.

Para obtener información preclínica ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**.

Lactancia:

Se desconoce si dutasteride se excreta en la leche materna.

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.

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.

REACCIONES ADVERSAS:

Avodart® como monoterapia:

Aproximadamente el 19% de los 2.167 pacientes que recibieron dutasteride en estudios 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: *Muy comunes* ($\geq 1/10$), *comunes* ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), *poco comunes* ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), *raramente* ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y *muy raramente* ($< 1/10.000$); *desconocido* (no puede estimarse de los datos disponibles).

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 ^a	6,0%	1,7%
	Alteración de la libido (reducida) ^a	3,7%	0,6%
	Desórdenes eyaculatorios ^a	1,8%	0,5%
	Trastornos mamarios ^b	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	
Trastornos psiquiátricos	Humor depresivo	Desconocido	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia (principalmente pérdida de pelo corporal), hipertricosis	Poco comunes	
Trastornos del sistema	Dolor e hinchazón testicular.	Desconocido	

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

3

reproductor y de la mama	
--------------------------	--

^a Estos eventos adversos sexuales se asocian al tratamiento con dutasteride (incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos pueden persistir luego de la discontinuación del tratamiento. Se desconoce el rol de dutasteride en esta persistencia.

^b Incluye sensibilidad mamaria y agrandamiento mamario.

Avodart® en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina:

Los datos de 4 años 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, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento respectivamente fue de 22%, 6%, 4% y 2% para el tratamiento combinado de dutasteride/tamsulosina, 15%, 6%, 3% y 2% para la monoterapia con dutasteride y 13%, 5%, 2% y 2% 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 estudio CombAT, la incidencia de estos eventos durante los cuatro años de tratamiento se muestra en la tabla siguiente:

Clasificación por Sistema Orgánico	Reacción Adversa	Incidencia durante el periodo de tratamiento			
		Año 1	Año 2	Año 3	Año 4
Trastornos del sistema nervioso	Combinación ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasteride	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosina	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
	Mareos				
Trastornos cardiacos	Combinación ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasteride	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosina	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
	Insuficiencia cardíaca (término compuesto ^b)				
Trastornos mamarios, del sistema reproductor y trastornos psiquiátricos, investigaciones	Combinación ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteride	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosina	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
	Impotencia ^c				
	Combinación ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteride	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosina	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Alteración de la libido (reducida) ^c				
	Combinación ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteride	3,8%	1,0%	0,2%	0%
Tamsulosina	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%	
Trastornos eyaculatorios ^c	Combinación ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasteride	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%

8609



	Tamsulosina	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Trastornos mamarios ^d				
	Combinación ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasteride	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosina	0,8%	0,4%	0,2%	0%

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

^b Insuficiencia cardíaca es un término compuesto que reúne Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia ventricular, insuficiencia cardiopulmonar, cardiomiopatía congestiva.

^c Estos eventos adversos sexuales se asocian al tratamiento con dutasteride (incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos pueden persistir luego de la discontinuación del tratamiento. Se desconoce el rol de dutasteride en esta persistencia.

^d Incluye sensibilidad y aumento del tamaño de las mamas.

Otra información

El estudio REDUCE reveló una mayor incidencia de cáncer de próstata Gleason 8-10 en los hombres tratados con dutasteride comparado con placebo (ver **Propiedades farmacodinámicas** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). No se ha establecido si el efecto de dutasteride para reducir el volumen de la próstata, o factores relacionados al estudio, impactó en los resultados de este estudio.

Se ha reportado lo siguiente en estudios clínicos y en uso post-comercialización: Cáncer mamario en hombres (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de reacciones adversas luego de la aprobación de una especialidad medicinal es importante. Esto permite el monitoreo del balance riesgo beneficio del medicamento.

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.

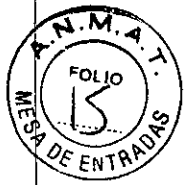
CONSERVACIÓN:

Almacenar a una temperatura inferior a los 30°C.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

8609



Elaborado por: Catalent France Beenheim S.A., Francia.
Acondicionado por: Catalent Germany Schorndorf GmbH, Alemania.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria,
Buenos Aires, Argentina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

UK PI Oct 2013

Fecha de última revisión:...../...../..... Disp. Nº

~~GlaxoSmithKline Argentina S.A.~~
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA