



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11927-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 27 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-009521-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009521-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.Á., 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 0,5 mg, aprobada por Certificado N° 52.808.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AVODART / DUTASTERIDE, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, DUTASTERIDE 0,5 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-23225126-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-23225196-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.808, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

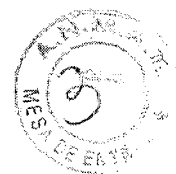
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009521-17-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.27 10:27:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3071517594
Date: 2017.11.27 10:27:15 -03'00'



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 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Florencia A. Domínguez

IP-2017-23225106-APN-DERM#ANMAT

M.F. 2017/0

Página 1 de 18

página 1 de 13



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 observada 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 \geq 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 se mantuvo 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

TP



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. Dos estudios epidemiológicos de casos y controles, uno conducido en los Estados Unidos (n=339 casos de cáncer de mama y n=6.780 controles) y el otro en el Reino Unido (n=398 casos de cáncer de mama y n=3.930 controles) de base de datos de salud, no mostraron incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de inhibidores de 5 α -reductasa (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Los resultados del primer estudio no identificaron una asociación positiva para cáncer de mama en hombres (riesgo relativo para ≥ 1 año de uso antes del diagnóstico comparado con < 1 año de uso: 0,70; IC 95% 0,34; 1,45). En el segundo estudio, los odds ratio estimados para cáncer de mama asociado con el uso de inhibidores de 5 α -reductasa comparado con el no uso fue 1,08; IC 95% 0,62; 1,87). No se ha establecido 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 (Qmax) 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 Qmáx 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 (Qmáx) y volumen prostático. Los resultados luego de 4 años de tratamiento se presentan en la siguiente tabla:

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
Qmáx (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)	-1,5	-1,3 ^b	-1,1 ^a

GlaxoSmithKline Argentina S. A.

Avellaneda, Corrientes

CU-DIRECCIÓN TÉCNICA

MAR 2027/6

FP



basal)

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.

Efectos adversos cardíacos

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 de 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 de 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 de 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**).

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

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 períodos de tiempo del estudio (años 1-2 y años 3-4) en el grupo tratado con AVODART® (0,5% en cada período de tiempo), mientras en el grupo placebo, el porcentaje de sujetos diagnosticados con cáncer de próstata de clasificación Gleason 8-10 fue menor durante los años 3-4 que en los años 1-2

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Elorence L. Cominquez
CO-DIRECTORA TÉCNICA



(<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 ($p=0,81$). No se identificaron nuevos casos de cáncer de próstata Gleason 8-10 en los dos años de seguimiento adicionales del estudio REDUCE.

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.

Cuatro estudios poblacionales epidemiológicos diferentes (dos de los cuales se basaron en una población de 174.895, uno en una población de 13.892 y uno en una población de 38.058) demostraron que el uso de inhibidores de 5- α -reductasa no está asociado con la ocurrencia de cáncer de próstata de alto grado, o con cáncer de próstata, o con la mortalidad global.

La relación entre AVODART® y el cáncer de próstata de alto grado no es clara.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:

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

Distribución:

Dutasteride tiene un extenso volumen de distribución (300 a 500 l) y se une altamente a las proteínas plasmáticas (>99,5%). Luego de la dosis diaria, las concentraciones séricas de dutasteride alcanzan el 65% de la concentración en estado estacionario luego de 1 mes y aproximadamente el 90% luego de 3 meses.

Las concentraciones séricas en estado estacionario (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%.

Metabolismo:

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.

Eliminación:

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 50-59 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 prevé 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**).

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**).

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Fiorenza H. Domínguez
Sub-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 20270

FR



El estudio REDUCE, un estudio de 4 años, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, investigó el efecto de 0,5 mg de dutasteride diarios en pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer de próstata (incluyendo hombres de 50 a 75 años con niveles de PSA de 2,5 a 10 ng/ml y una biopsia de próstata negativa 6 meses antes del enrolamiento) comparado con placebo. Los resultados de este estudio revelaron una incidencia mayor de cáncer de próstata Gleason 8-10 en los hombres tratados con dutasteride (n=29, 0,9%) comparado con placebo (n=19, 0,6%). La relación entre dutasteride y cáncer de próstata Gleason 8-10 no es clara. Por lo tanto, los hombres que toman AVODART deben ser regularmente evaluados para cáncer de próstata (ver **Propiedades farmacodinámicas**).

Antígeno prostático específico (PSA)

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 o incumplimiento del tratamiento con AVODART[®] y debe ser evaluado cuidadosamente, incluso si esos valores se encuentran dentro de 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.

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

Insuficiencia cardíaca

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

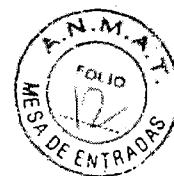
Cáncer de mama

Se ha reportado cáncer de mama en hombres que han tomado dutasteride en estudios clínicos y durante el período postcomercialización. Sin embargo, los estudios epidemiológicos no mostraron incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de inhibidores de la 5 α -reductasa (Ver **Propiedades farmacodinámicas**). 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.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia E. Domínguez
CU-DIFELIOA TECNICA



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.

Fertilidad, 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 puede 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
------------------	------------------	---

FP



		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), hipertrichosis	Poco comunes	
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Dolor e hinchazón testicular.	Desconocido	

^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=1.610)	(n=1.428)	(n=1.283)	(n=1.200)
	Dutasteride	(n=1.623)	(n=1.464)	(n=1.325)	(n=1.200)
	Tamsulosina	(n=1.611)	(n=1.468)	(n=1.281)	(n=1.112)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos				
	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%
Trastornos	Insuficiencia				

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia E. Lomiguero
 M.P. 20270

FP



cardiacos	cardíaca (término compuesto ^b)				
	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%
Trastornos mamarios, del sistema reproductor y trastornos psiquiátricos, investigaciones	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%
	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**).

GlaxoSmithKline Argentina S. A.
 Florencia G. Domínguez

**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.

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.

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 20/06/2017

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Florencia K. Domínguez

CO-DIRECCIÓN TÉCNICA

M.F. 20270



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23225126-APN-DERM#ANMA7

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 9521-17-2 certif 52808

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.05 14:44:22 -0300'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.05 14:44:22 -0300'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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. Ver punto 4.

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 para tratar hombres con la próstata agrandada (*hiperplasia prostática benigna*)- un crecimiento de la próstata no maligno, causada por la producción excesiva de un hormona llamada dihidrotestosterona.

El ingrediente activo es dutasteride. Este 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 otro 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®

- **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 del bebe varón. Este es un riesgo particular en la primeras 16 semanas de embarazo

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florence A. Dominguez
CO-DIRECTORA TECNICA



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.

Cuánto tomar

La dosis recomendada es una cápsula (50 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

Contacte a su médico o farmacéutico para solicitar consejo si toma demasiadas cápsulas de AVODART®.

Ante la eventualidad de una sobredosisación, 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 / 4655-7777.

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.

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

4. Posibles efectos adversos

Sinova Biotek Argentina S.A.
Elicia H. Domínguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA



Como todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos 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

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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Elicia H. Domínguez
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
ANMAT



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. Es 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 20/06/2017

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

FP

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Francisca E. Cominquez
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
M P 20270



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23225196-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Octubre de 2017

Referencia: inf pacientes 9521-17-2 certif 52808.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.05 14:44:42 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.05 14:44:42 -03'00'