

INFOMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN AMPLIA

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

(DOPEREL)®

Med. Cir. JONATHAN QUIROZ
MONTOYA**2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.**

Dutasterida

18 FEB. 2020

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.**Forma farmacéutica:** Cápsula**Fórmula:****Cada cápsula contiene:**Dutasterida
Excipiente cbp0.5 mg
1 cápsula

QFB. OLIVA REYES GONZÁLEZ

18 FEB. 2020

4. INDICACIONES TERAPEUTICAS.

(DOPEREL)® trata y previene la progresión de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) disminuyendo el tamaño de la próstata, aliviando los síntomas, mejorando el flujo urinario y disminuyendo el riesgo de Retención Urinaria Aguda (RUA), así como la necesidad de intervenciones quirúrgicas relacionadas con la HPB.

(DOPEREL)® administrado en combinación con el alfabloqueador tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna (HPB) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario, y reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda (RUA) y la necesidad de cirugía relacionada con HPB.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

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

Efectos sobre la DHT/testosterona: El efecto máximo de las dosis diarias de Dutasterida sobre la disminución de la DHT depende de la dosis y se alcanza en 1 a 2 semanas. Al cabo de 1 y 2 semanas de tratamiento diario con 0.5 mg de Dutasterida, las concentraciones séricas medianas de DHT disminuyeron por 85 y 90%, respectivamente.

En pacientes con HPB tratados con 0.5 mg de Dutasterida a diario, la disminución mediana de la DHT fue de 94% al cabo de 1 año y de 93% al cabo de 2, y el aumento mediano de la testosterona sérica fue de 19%, tanto al cabo de 1 como de 2 años. Ésta es una consecuencia esperada de la inhibición de la 5α-reductasa y no condujo a ningún evento adverso conocido.

Farmacocinética:

Absorción: La Dutasterida se administra por vía oral en solución, en forma de una cápsula de gelatina blanda. Tras una sola dosis de 0.5 mg, las concentraciones séricas máximas del fármaco se alcanzan en 1 a 3 horas.

INFOMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN AMPLIA

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

Distribución: Los datos farmacocinéticos tras dosis únicas y repetidas por vía oral indican que la Dutasterida tiene gran volumen de distribución (300 a 500 litros). Se enlaza mucho con las proteínas plasmáticas (> 99.5%). Tras la administración de la Dutasterida a diario, sus concentraciones séricas alcanzan 65% de la concentración en estado estable al cabo de 1 mes, y aproximadamente 90% al cabo de 3 meses.

Se alcanzan concentraciones séricas en estado estable (C_{ee}) de aproximadamente 40 nanogramos/ml al cabo de 6 meses de tratamiento con dosis diarias de 0.5 mg. Al igual que en el suero, las concentraciones fueron de un promedio de 3.4 nanogramos/ml (escala, 0.4 a 14 nanogramos/ml). La participación de la Dutasterida, del suero al semen, fue de un promedio de 11.5%.

Biotransformación: *In vitro*, la Dutasterida es metabolizada por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 humano en dos metabolitos monohidrolizados menores, pero no se metaboliza por CYP1A2, CY2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 o CYP2D6. En el suero humano, y tras su administración hasta alcanzar el estado estable, se detectó Dutasterida inalterada, 3 metabolitos mayores (4"-hidroxiDutasterida, 1,2-dihidroDutasterida y 6-hidroxiDutasterida) y 2 menores (6,4"-dihidroxiDutasterida y 15-hidroxiDutasterida) a través de la respuesta a la espectrometría de masas. Los cinco metabolitos en el suero humano de la Dutasterida también se detectaron en el suero de la rata; no obstante, se desconoce la estereoquímica de las adiciones hidroxilo en las posiciones 6 y 15 de los metabolitos humanos y de la rata.

Eliminación: La Dutasterida es intensamente metabolizada. Tras la administración de una dosis de 0.5 mg una vez al día por vía oral al hombre, hasta alcanzar el estado estable, de 1.0% a 15.4% (media, 5.4%) la dosis administrada se excretó en forma de Dutasterida por las heces. El resto se excretó por las heces en forma de 4 metabolitos mayores (que comprendieron 39%, 21%, 7% y 7%, cada uno del material relacionado con el fármaco) y de 6 metabolitos menores (menos de 5% cada uno).

En la orina humana tan sólo se detectan indicios de la Dutasterida inalterada (menos de 0.1% de la dosis).

A concentraciones terapéuticas, la vida media terminal de la Dutasterida es de 3 a 5 semanas. Las concentraciones séricas continúan pudiéndose detectar (más de 0.1 ng/ml) hasta 4 a 6 meses después de cesar el tratamiento.

Linealidad/falta de linealidad: La farmacocinética de la Dutasterida puede describirse como un proceso de absorción de primer orden y dos vías de eliminación paralelas, una saturable (dependiente de la concentración) y otra no saturable (independiente de la concentración).

A concentraciones séricas bajas (de menos de 3 nanogramos/ml), la Dutasterida se depura rápidamente por ambas vías de eliminación, tanto la dependiente como la independiente de la concentración. Dosis únicas de 5 mg o menos fueron rápidamente depuradas con una vida media breve de 3 a 9 días.

A concentraciones séricas de más de 3 nanogramos/ml, la Dutasterida se depura despacio (0.35 a 0.58 L/h), principalmente por la eliminación no saturable lineal, con una vida media terminal de 3 a 5 semanas. A las concentraciones terapéuticas, tras dosis repetidas de 0.5 mg/día, la depuración más lenta domina y la depuración total es lineal e independientemente de la concentración.

Personas de edad avanzada: Se evaluaron la farmacocinética de la Dutasterida en 36 varones sanos de entre 24 y 87 años de edad, tras la administración de una sola dosis de 5 mg.

La exposición a la Dutasterida, representada por los valores del ABC y de la Cmáx, no fue estadísticamente distinta cuando se compararon los distintos grupos de edades.

La vida media no fue estadísticamente distinta cuando se comparó el grupo de los varones de 50 a 69 años con el de los de más de 70 años, que abarcaba las edades de la mayoría de los varones que padecen de HPB.

No se observaron diferencias en cuanto al efecto del fármaco, medido por la disminución de la DHT, entre los grupos de edades. Los resultados indicaron que no era necesario ajustar la posología de la Dutasterida por la edad.

Med. Cir. JONATHAN QUIROZ
MONTOYA

QFB. OLIVA REYES GONZÁLEZ

2/11

18 FEB. 2020

18 FEB. 2020

INFOMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN AMPLIA

Deterioro renal: No se ha investigado el efecto del compromiso renal sobre la farmacocinética de la Dutasterida. No obstante, se recupera de la orina menos de 0.1%, en estado estable, de una dosis de 0.5 mg, de forma que no se prevé la necesidad de ajustar la posología para los pacientes con compromiso renal.

Insuficiencia hepática: No se ha investigado el efecto del compromiso hepático sobre la farmacocinética de la Dutasterida.

Estudios clínicos:

En un estudio clínico, se evaluó la Dutasterida a 0.5 mg/día, o un placebo, en 4,325 varones con la próstata agrandada (más de 30 cc) en tres estudios principales de 2 años, multicéntricos controlados con placebo y doble-ciegos, en la que se investigó la eficiencia.

En los varones con HPB, Dutasterida trata y previene el progreso de la enfermedad disminuyendo tanto el riesgo de retención urinaria aguda (RUA) como la necesidad de una intervención quirúrgica (IQ), y aportando una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas de las vías urinarias bajas (SVUB), de la velocidad máxima del flujo urinario (Qmáx) y del volumen de la próstata (en comparación con el placebo). Estas mejorías de los SVUB, Qmáx y volumen de la próstata se observaron durante los 24 meses, y los SVUB y Qmáx continuaron mejorando durante 2 años adicionales en estudios abiertos de extensión. Además, las reducciones en el volumen prostático se sostuvieron por 2 años adicionales en estudios abiertos de extensión.

Terapia de combinación con Dutasterida y tamsulosina para HPB: En un estudio multicéntrico, doble-ciego, y realizado en grupos paralelos durante 4 años, se evaluó la administración de 0.5 mg/día de Dutasterida, 0.4 mg/día de tamsulosina, en 4,844 sujetos varones que presentaban próstatas agrandadas (mayores o iguales a 30 cc). El criterio principal de valoración a los 2 años de tratamiento fue el nivel de mejoría, con respecto a la línea basal, en la calificación internacional de síntomas prostáticos (IPSS, del inglés *International Prostate Symptom Score*).

Después de 2 años de tratamiento, la terapia de combinación demostró una mejoría media ajustada estadísticamente significativa, en las calificaciones de síntomas con respecto a la línea basal, de -6.2 unidades. Las mejorías medias ajustadas en las calificaciones de síntomas, observadas con las terapias individuales, fueron de -4.9 unidades para la tamsulosina. La mejor media ajustada en la velocidad de flujo con respecto a la línea basal fue de 2.4 ml/seg para la combinación, 1.9 ml/seg para Dutasterida y de -4.3 unidades para la tamsulosina. La mejoría media ajustada en la velocidad de flujo con respecto a la línea basal fue de 2.4 ml/seg para la combinación, 1.9 ml/seg para Dutasterida y 0.9 ml/seg para la tamsulosina. La mejoría media ajustada en el índice de impacto de la HPB (BII), con respecto a la línea basal, fue de -2.1 unidades para la combinación, -1.7 para Dutasterida y -1.5 para la tamsulosina.

La reducción en el volumen total de la próstata y el volumen de la zona de transición, después de 2 años de tratamiento, fue estadísticamente significativo para la terapia de combinación, en comparación con la monoterapia con tamsulosina.

El criterio primario de valoración de eficacia a los 4 años de tratamiento fue el tiempo hasta el primer evento de RUA o cirugía relacionada con HPB. Después de 4 años de tratamiento, la terapia combinada redujo de una manera estadísticamente significativa el riesgo de desarrollar RUA o necesitar una cirugía relacionada con HPB (reducción de 65.8% en el riesgo, $p < 0.001$ [IC de 95%, 54.7% a 74.1%]), en comparación con la monoterapia con tamsulosina. La incidencia de RUA o cirugía relacionada con la HPB hacia el año 4 fue de 4.2% para terapia combinada y de 11.9% para la tamsulosina ($p < 0.001$). En comparación con la monoterapia con Dutasterida, la terapia combinada redujo el riesgo de desarrollar RUA o necesitar una cirugía relacionada con la HPB en 19.6%; la diferencia observada entre los grupos de tratamiento no fue significativa ($p = 0.18$ [IC de 95%-10.9% a 41.7%]). La incidencia de RUA o cirugía relacionada con la HPB hacia el año 4 fue de 4.2% para la terapia de combinación y de 5.2% para Dutasterida.

La progresión clínica se definió como un término compuesto de empeoramiento de los síntomas, (IPSS), eventos de RUA relacionados con HPB, incontinencia, infecciones del tracto urinario e insuficiencia renal. La terapia combinada estuvo asociada con una disminución estadísticamente significativa en la tasa de progresión clínica, en comparación con la tamsulosina ($p < 0.001$, reducción del riesgo de 44.1% [IC de 95%:33.6% a

Med. Cir. JONATHAN QUIROZ
MONToya

QFB. OLIVA REYES GONZÁLEZ
3/11

INFOMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN AMPLIA

53.0%]), después de 4 años. Las tasas de progresión clínica para la terapia de combinación, la tamsulosina y Dutasterida fueron: 12.6%, 12.5% y 17.8%, respectivamente.

Del año 2 al año 4, se mantuvo la media ajustada de la mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones de los síntomas (IPSS), con respecto a la línea basal. A los 4 años, las medias ajustadas de las mejorías observadas en las puntuaciones de los síntomas fueron de -6.3 unidades para terapia combinada, -5.3 unidades para la monoterapia con Dutasterida y -3.8 unidades para la monoterapia con tamsulosina.

Después de 4 años de tratamiento, la media ajustada de la mejoría en la velocidad de flujo (Qmax), con respecto a la línea basal, fue de 2.4 ml/seg para la terapia combinada, 2.0 ml/seg para la monoterapia con Dutasterida y 0.7 ml/seg para la monoterapia con tamsulosina. En comparación con la tamsulosina, la media ajustada de la mejoría en la Qmax con respecto a la línea basal fue mayor (de una manera estadísticamente significativa) con la terapia combinada en cada evaluación semestral, del mes 6 al mes 48 ($p < 0.001$). En comparación con Dutasterida, la media ajustada de la mejoría en la Qmax con respecto a la línea basal no difirió de una manera estadísticamente significativa con aquella observada con la terapia de combinación ($p = 0.050$ en el mes 48).

La terapia de combinación fue significativamente superior ($p < 0.001$) a la monoterapia con tamsulosina y a la monoterapia con Dutasterida, en cuanto a la mejoría en los parámetros de desenlaces de salud BII y el estado de salud relacionado con HPB (BHS, del inglés HPB-Related Health Status]) a los 4 años. La media ajustada de la mejoría en los BII con respecto a la línea basal fue de -2.2 unidades para la combinación, -1.8 para Dutasterida y -1.2 para la tamsulosina. La media ajustada de la mejoría en el BHS con respecto a la línea basal fue de -1.5 unidades para la combinación, -1.3 para Dutasterida y -1.1 para la tamsulosina.

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

Insuficiencia cardiaca: En un estudio de 4 años de comparación de DUTASTERIDA co-administrado con tamsulosina y Dutasterida o monoterapia de tamsulosina en hombres con HPB (el estudio CombAT), la incidencia del término compuesto de insuficiencia cardiaca en el grupo de combinación (14/1,610, 0.9%) fue mayor que el en el grupo de monoterapia: DUTASTERIDA, (4/1,623, 0.2%) y tamsulosina, (10/1,611, 0.6%). El valor estimado de riesgo relativo para el tiempo al primer evento de insuficiencia cardíaca fue de 3.57 [IC de 95% 1.17, 10.8, para el tratamiento de combinación comparado con la monoterapia con DUTASTERIDA, y de 1.36 [IC de 95% 0.61, 3.07] comparado con la monoterapia con tamsulosina]. No se ha establecido relación causal alguna entre DUTASTERIDA (solo o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca (ver Precauciones generales).

En un estudio de 4 años de comparación de placebo y Dutasterida® en 8,231 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y APE basal de entre 2.5 ng/ml y 10.0 ng/ml (el estudio REDUCE), se observó una incidencia más alta del término compuesto insuficiencia cardiaca en sujetos que estaban tomando Dutasterida (30/4,105, 0.7%) versus placebo (16/4,126, 0.4%), para una estimación del riesgo relativo del tiempo hasta el primer evento de insuficiencia cardiaca de 1.91 [95% CI 1.04, 3.50]. En un análisis post-hoc de uso concomitante de bloqueadores alfa, se observó una incidencia más alta del término compuesto insuficiencia cardiaca en sujetos que estaban tomando Dutasterida y bloqueadores alfa de manera concomitante (12/1,152, 1.0%), en comparación con los sujetos que no estaban tomando Dutasterida y bloqueadores alfa de manera concomitante: Dutasterida sin bloqueador alfa (18/2,953, 0.6%), placebo y bloqueador alfa (1/1,399, < 0.1%), placebo sin bloqueador alfa (15/2,727, 0.6%). No se ha establecido una relación causal entre Dutasterida (solo o en combinaciones con un bloqueador alfa) e insuficiencia cardiaca (ver Precauciones generales).

Cáncer de próstata y tumores de alto grado: En un estudio de 4 años de comparación de placebo y Dutasterida en 8,231 hombres de 50 a 75, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y APE basal de entre 2.5 ng/ml y 10.0 ng/ml (el estudio REDUCE), 6,706 sujetos tuvieron datos disponibles de biopsia por punción con aguja para análisis, a fin de determinar las punciones de Gleason. Existieron 1,517 sujetos diagnosticados con cáncer de próstata en el estudio. En ambos grupos de tratamiento, la mayoría de los

Med. Cir. JONATHAN QUIROZ

MONTOYA

QFB. OLIVA REYES GONZÁLEZ

4/11

18 FEB. 2020

SYNTTHON MÉXICO S.A. DE C.V. www.Synthon.com

Periférico Sur No. 8565-A Bodega No. 2 Col. El Mante C.P. 45609 Tlaquepaque, Jalisco, México Tel. (33) 3188-9009

18 FEB. 2020

INFOMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN AMPLIA

cánceres de próstata detectables mediante biopsia fueron diagnosticados como de bajo grado (Gleason 5-6). No hubo diferencia alguna en la incidencia de los tipos de cáncer 7-10 según Gleason ($p = 0.81$). Se presentó una incidencia más alta de tipos de cáncer de próstata 8-10 según Gleason en el grupo tratando con Dutasterida ($n = 29$, 0.9%), en comparación con el grupo placebo ($n = 19$, 0.6%) ($p = 0.15$). En los años 1-2, el número de sujetos con tipos de cáncer 8-10 según Gleason fue similar en el grupo tratado con Dutasterida ($n = 17$, 0.5%) y en el grupo placebo ($n = 18$, 0.5%). En los años 3-4, se diagnosticaron más casos de cáncer tipo 8-10 según Gleason en el grupo tratado con Dutasterida ($n = 12$, 0.5%), en comparación con el grupo placebo (1, < 0.1%) ($p = 0.0035$). No existen datos disponibles acerca del efecto de Dutasterida después de 4 años en hombres con riesgo de cáncer de próstata. El porcentaje de sujetos con un diagnóstico de cáncer 8-10 según Gleason fue consistente a lo largo de los períodos del estudio (años 1-2 y años 3-4) en el grupo tratado con Dutasterida (0.5% en cada periodo de tiempo), mientras que el grupo placebo, el porcentaje de sujetos con un diagnóstico de cáncer 8-10 según Gleason fue más bajo durante los años 3-4 que los años 1-2 (< 0.1% versus 0.5%, respectivamente). En un estudio de HPB de 4 años de duración (CombAT), donde no se practican biopsias obligatorias por el protocolo y todos los diagnósticos de cáncer de próstata estuvieron sustentados en biopsias por causa específica, las tasas de cáncer Gleason 8-10 fueron de ($n = 8$, 0.5%) para Dutasterida ($n = 11$, 0.7%) para tamsulosina y ($n = 5$, 0.3%) para el tratamiento combinado (ver Precauciones generales).

Efectos del antígeno prostático específico (APE) y detección de cáncer de próstata: En un estudio de 4 años de comparación de placebo y Dutasterida en 8,231 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y APE basal de entre 2.5 ng/ml y 10.0 ng/ml (el estudio REDUCE), el tratamiento con Dutasterida ocasionó una disminución en las concentraciones séricas medias de APE en aproximadamente 50% después de tratamiento con una gran variabilidad (desviación estándar de 30%) entre los pacientes. La supresión de APE observada a los seis meses fue similar en los hombres que desarrollaron o no desarrollaron cáncer de próstata detectable mediante biopsia durante el estudio (ver Precauciones generales).

Incidencia de cáncer de mama: En estudios clínicos realizados con monoterapia para el tratamiento de la HPB, los cuales brindaron 3,374 años-paciente de exposición a Dutasterida, hubo 2 casos de cáncer de mama reportados en los pacientes tratados con Dutasterida; uno después de 10 semanas de tratamiento y el otro después de 11 meses de tratamiento, así como 1 caso en un paciente que recibió placebo. En estudios clínicos subsiguientes para evaluar HPB8231 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y APE basal de entre 2.5 ng/ml y 10.0 ng/ml, los cuales brindaron 17,489 años-paciente de exposición a Dutasterida y 5027 años-paciente de exposición a la combinación de Dutasterida y tamsulosina, no hubo casos adicionales en ninguno de los grupos de tratamiento. Se desconoce la relación existente entre el uso a largo plazo de Dutasterida y el desarrollo de cáncer de mama en los hombres.

6. CONTRAINDICACIONES.

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Dutasterida, a otros inhibidores de la 5α-reductasa o a cualquier otro componente de la fórmula.

Dutasterida está contraindicado para su uso en mujeres y niños (ver Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

7. PRECAUCIONES GENERALES.

La Dutasterida se absorbe por la piel y, por lo tanto, las mujeres y los niños tienen que evitar contacto con cápsulas con filtraciones (ver Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia). De entrar en contacto con ellas, la zona afectada debe lavarse inmediatamente con jabón y agua.

No se ha investigado el efecto del compromiso hepático sobre la farmacocinética de la Dutasterida. Debido a que es extensamente metabolizado y tiene una vida media de 3 a 5 semanas, deberá obrarse con cautela al

QFB. OLIVA REYES GONZÁLEZ 5/11

INFOMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN AMPLIA

administrar Dutasterida a pacientes con hepatopatías (véanse Dosis y vía de administración, Farmacocinética y farmacodinamia).

Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca: En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de Dutasterida y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que lo que fue entre los sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja ($\leq 1\%$) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio alguno en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares generales en alguno de los estudios. No se ha establecido relación causal alguna entre Dutasterida (solo o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca (ver Estudios clínicos). En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Dutasterida, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

Efectos sobre el Antígeno Prostático Específico (APE) y detección del cáncer de próstata: Debe de realizarse un examen digital del recto, además de otras evaluaciones para detectar el cáncer de próstata, de los pacientes con HPB antes de instituir el tratamiento con Dutasterida y periódicamente después.

La concentración sérica del APE es un componente importante del proceso de selección para detectar el cáncer de próstata.

Dutasterida causa una disminución de los niveles séricos del APE de aproximadamente 50%, después de 6 meses de tratamiento.

Los pacientes que reciben tratamiento con Dutasterida deberán tener un nuevo nivel basal de APE establecido después de 6 meses de tratamiento con Dutasterida. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de APE. Cualquier incremento sostenido a partir del nivel más bajo de APE mientras se esté bajo tratamiento con Dutasterida podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con DUTASTERIDA, y debe evaluarse cuidadosamente, aun si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5α-reductasa (ver Estudios clínicos).

El tratamiento con Dutasterida no interfiere con el uso del APE como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal (ver Estudios clínicos).

Los niveles séricos totales de APE vuelven a la basal a los 6 meses de cesar el tratamiento.

La relación de APE libre total permanece constante incluso bajo la influencia de Dutasterida. Si el médico decidiera utilizar el porcentaje de APE libre como ayuda a la detección del cáncer de próstata en los varones sometidos a tratamiento con Dutasterida, no parece ser necesario ajustar el valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado: En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75 años, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de APE de entre 2.5 ng/ml y 10.0 ng/ml (el estudio REDUCE), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata Gleason 8-10 en el grupo de Dutasterida ($n = 29$, 0.9%) en comparación con el grupo placebo ($n = 19$, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre Dutasterida y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman Dutasterida deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de APE (ver Estudios clínicos).

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Fertilidad: En voluntarios normales de 18 a 52 años de edad ($n = 27$ Dutasterida, $n = 23$ placebo), se evaluaron los efectos resultantes de la administración de 0.5 mg/día de Dutasterida sobre las características del líquido seminal, a lo largo de 52 semanas de tratamiento y durante 24 semanas de seguimiento posteriores al

Med. Cir. JONATHAN QUIROZ

MONToya

QFB. OLIVA REYES GONZÁLEZ

6/1



INFOMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN AMPLIA

tratamiento. A las 52 semanas, el promedio de reducción porcentual inicial en el recuento total de espermatozoides, volumen seminal y motilidad de espermatozoides fue de 23%, 26% y 18%, respectivamente, en el grupo tratado con Dutasterida, al realizar ajustes con respecto a los cambios observados a partir de la línea basal en el grupo tratado con placebo. La concentración y la morfología de los espermatozoides permanecieron inalteradas. Una vez transcurridas las 24 semanas de seguimiento, el promedio de cambio porcentual en el recuento total de espermatozoides de los pacientes tratados con Dutasterida siguió siendo 23% menor que el de la línea basal. Mientras que los valores promedio de todos los parámetros seminales permanecieron dentro de los intervalos normales en todo momento, por lo que no cumplieron con el criterio predefinido de cambio clínicamente significativo (30%), dos sujetos pertenecientes al grupo tratado con Dutasterida presentaron disminuciones en el recuento de espermatozoides superiores a 90% del valor registrado en la línea basal a las 52 semanas, con una recuperación parcial en el periodo de seguimiento consistente en 24 semanas. Se desconoce la importancia clínica del efecto de la Dutasterida sobre las características seminales vinculadas con la fertilidad de cada paciente.

Embarazo: Dutasterida está contraindicada para su uso en la mujer. No fue investigado en mujeres, debido a que los datos preclínicos indicaban que la supresión de los niveles circulantes de dihidrotestosterona pudiera inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos del feto masculino de una mujer expuesta a la Dutasterida.

Lactancia: No se sabe si Dutasterida se excreta por la leche.

Med. Cir. JONATHAN QUIROZ
MONTOYA

18 FEB. 2020

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Datos de estudios clínicos:

Monoterapia con Dutasterida en HPB: En estudios fase III controlados con placebo, los siguientes eventos adversos, que los investigadores consideraron relacionados con el fármaco, fueron los más frecuentemente descritos (con una incidencia de $\geq 1\%$):

MINISTERIO FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS

Efecto adverso	Incidencia durante el año 1 de tratamiento		Incidencia durante el año 2 de tratamiento	
	Placebo (n = 2,158)	Dutasterida(n = 2,167)	Placebo (n = 1,736)	Dutasterida n = 1,744)
Disfunción eréctil*	3%	6%	1%	2%
Alteración (disminución) de la libido*	2%	4%	< 1%	< 1%
Trastornos de la eyaculación*	< 1%	2%	< 1%	< 1%
Trastornos mamarios *	< 1%	1%	< 1%	1%

* Estos eventos adversos de tipo sexual están asociados al tratamiento con Dutasterida (incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la descontinuación del tratamiento. Se desconoce el papel de la Dutasterida en esta persistencia.

+ Incluye hipersensibilidad e ingurgitación mamarias.

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

Terapia de combinación con Dutasterida y tamsulosina en HPB: Los siguientes efectos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador, (con una tasa de incidencia mayor o igual a 1%) han sido notificados en el análisis de 2 años de duración del Estudio CombAT (combinación de Dutasterida y tamsulosina), el cual consistió en comparar 0.5 mg de Dutasterida y 0.4 mg de tamsulosina, administrados una vez al día durante cuatro años, ya sea en combinación o como monoterapia.

QFB. OLIVA REYES GONZÁLEZ

Evento adverso	Incidencia durante el periodo de tratamiento			
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4

18 FEB. 2020

INFOMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN AMPLIA

Evento adverso	Incidencia durante el periodo de tratamiento			
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4
Combinación ^a (n)	(n = 1,610)	(n = 1,428)	(n = 1,283)	(n = 1,200)
Dutasterida	(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)
Disfunción eréctil b				
Combinación ^a	6%	2%	< 1%	< 1%
Dutasterida	5%	2%	< 1%	< 1%
Tamsulosina	3%	1%	< 1%	1%
Alteración (disminución) de la libido b				
Combinación ^a	5%	< 1%	< 1%	0%
Dutasterida	4%	1%	< 1%	0%
Tamsulosina	2%	< 1%	< 1%	< 1%
Trastornos eyaculatorios b				
Combinación ^a	9%	1%	< 1%	< 1%
Dutasterida	1%	< 1%	< 1%	< 1%
Tamsulosina	3%	< 1%	< 1%	< 1%
Trastornos mamarios bc				
Combinación ^a	2%	< 1%	< 1%	< 1%
Dutasterida	2%	1%	< 1%	< 1%
Tamsulosina	< 1%	< 1%	< 1%	0%
Mareos				
Combinación ^a	1%	< 1%	< 1%	< 1%
Dutasterida	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Tamsulosina	1%	< 1%	< 1%	0%

^a Combinación = Dutasterida 0.5 mg una vez al día más tamsulosina 0.4 mg una vez al día.

^b Estos eventos adversos de tipo sexual están asociados al tratamiento con Dutasterida (incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la descontinuación del tratamiento. Se desconoce el papel de la Dutasterida en esta persistencia.

^c Incluye hipersensibilidad e ingurgitación mamarias.

Otros efectos adversos

Trastornos del sistema inmunitario:

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

Alteraciones psiquiátricas:

Muy raro: Estado de ánimo depresivo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raros: Alopecia (pérdida de vello corporal, principalmente), hipertricosis.

Med. Cir. JONATHAN QUIROZ
MONTOYA

18 FEB. 2020



INFOMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN AMPLIA

Med. Cir. JONATHAN QUIROZ
MONToya

Alteraciones del aparato reproductor y de la mama:
Muy raros: Dolor testicular e hinchazón testicular.

18 FEB. 2020

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

Los estudios *in vitro* del metabolismo del fármaco revelaron que la Dutasterida es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 humano. Por lo tanto, las concentraciones hemáticas de Dutasterida pueden aumentar en presencia de inhibidores del CYP3A4.

Los datos de estudios fase II demostraron que la depuración de Dutasterida disminuía cuando se coadministraba con los inhibidores del CYP3A4 verapamilo (37%) y diltiazem (44%). En contraste, la depuración no disminuyó cuando se coadministró amlodipino (otro antagonista del canal de calcio) con la Dutasterida.

No es probable que la disminución de la depuración (con el consiguiente aumento de la exposición a la Dutasterida) en presencia de inhibidores del CYP3A4 revista importancia clínica, gracias al amplio margen de seguridad (se administró a pacientes hasta 10 veces la dosis recomendada, hasta durante seis meses); por consiguiente, no es necesario ajustar la posología.

In vitro, la Dutasterida no se metaboliza por las isoenzimas CYP1A2, CY2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP2D6 del citocromo P450 humano.

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

Los estudios *in vitro* demostraron que la Dutasterida no desplaza a la warfarina, diazepam, acenocumarol, fenprocumón, o fenitoína, de la proteína del plasma, ni estos compuestos modelos desplazan a la Dutasterida. Entre los compuestos sometidos a pruebas de interacciones medicamentosas en el humano se incluyen la tamsulosina, terazosina, warfarina, digoxina y colestiramina, y no se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente significativas.

Aunque no se realizaron estudios específicos de la interacción con otros compuestos, aproximadamente 90% de los sujetos en grandes estudios fase III que recibieron Dutasterida también estaban tomando otros medicamentos concomitantemente. No se observaron interacciones adversas clínicamente importantes en los estudios clínicos cuando Dutasterida se coadministró con anti-hiperlipidémicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal del calcio, corticosteroides, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V y quinolonas.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

No se han reportado.

12. PRECAUCIONES EN RELACION CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

A exposiciones muy por encima de las que tienen lugar a la dosis clínica, se observaron efectos reversibles y no específicos, relacionados con el SNC, en las ratas (425 veces mayor) y perros (315 veces mayor).

Otros hallazgos toxicológicos fueron consecuentes con la actividad farmacológica de la actividad inhibidora de la 5a-reductasa. En ratas y perros machos, dichos hallazgos incluyeron efectos sobre los órganos reproductores accesorios y, en las ratas macho, una disminución reversible de la fertilidad. No se considera que esto sea clínicamente pertinente, dado que no hubo ningún efecto sobre el desarrollo, concentración o movilidad de los espermatozoides. Se observó feminización de los órganos genitales externos de los fetos macho de ratas y conejas tratadas por vía oral con Dutasterida. Sin embargo, su administración por vía intravenosa a monas *Rhesus* gestantes durante el desarrollo embriofetal, a dosis de hasta 2,010 ng/animal/día, no provocó toxicidad materna o fetal. Esta dosis es por lo menos 186 veces mayor (en ng/kg) que la dosis diaria máxima potencial para una mujer de 50 kg a consecuencia de su exposición a 5 ml de semen (y suponiendo

QFB. OLIVA REYES GONZALEZ
9/11

una absorción de 100%), procedente de un varón tratado con Dutasterida. Dutasterida no fue genotóxico en una amplia gama de pruebas de mutagenicidad.

En un estudio de carcinogenicidad realizado en ratas, hubo un aumento de tumores benignos de células intersticiales en los testículos, a la dosis elevada (158 veces mayor que la exposición clínica). Sin embargo, los mecanismos endocrinos que se cree intervienen en la producción de la hiperplasia de células intersticiales y de adenomas en la rata no aplican al humano. No hubo efectos clínicamente relevantes sobre el perfil oncológico en un estudio de carcinogenicidad realizado en ratones.

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

Vía de administración: Oral.

Dosis:

Varones adultos (incluyendo los senescentes): Las cápsulas deben tragarse enteras, por lo cual no deben masticarse ni abrirse, ya que el contacto con el contenido de la cápsula podría producir irritación de mucosa bucofaríngea.

Dutasterida puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis recomendada de Dutasterida consiste en una cápsula (0.5 mg) administrada vía oral una vez al día. Aunque pudiera haber una mejoría precoz, pudiera ser necesario prolongar el tratamiento como mínimo 6 meses a fin de poder evaluar objetivamente si puede obtenerse una respuesta satisfactoria.

En el tratamiento de la HPB, Dutasterida puede administrarse solo o en combinación con el bloqueador alfa tamsulosina (0.4 mg).

Insuficiencia renal: No se ha investigado el efecto del deterioro renal sobre la farmacocinética de la Dutasterida. Sin embargo, no se prevé tener que ajustar la dosis para los pacientes que lo padecen (ver Farmacocinética y farmacodinamia).

Insuficiencia hepática: No se ha investigado el efecto del compromiso hepático sobre la farmacocinética de la Dutasterida (ver Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

En estudios realizados en voluntarios se administraron dosis únicas de Dutasterida de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días sin que hubiera problemas de seguridad significativos. En los estudios clínicos se administraron dosis de 5 mg diarios a pacientes, durante 6 meses, sin que hubiera más efectos adversos que los observados a la dosis terapéutica de 0.5 mg.

No hay un antídoto específico a la Dutasterida; por consiguiente, de sospecharse una sobredosis, se instituirá el tratamiento sintomático y de apoyo adecuado.

Med. Cir. JONATHAN QUIROZ
MONTOYA

15. PRESENTACIÓN.

Caja ^{de cartón} con 30 ó 90 cápsulas, en envase de burbuja. 18 FEB. 2020

QFB. OLIVA REYES GONZÁLEZ

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO.

Consérvese a no más de 25°C. Consérvese la caja bien cerrada.

18 FEB. 2020

17. LEYENDAS DE PROTECCION.

INFOMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN AMPLIA

Synthon

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

(~~DIFEREL~~)® No debe administrar ni estar en contacto con la piel en mujeres y niños.

(~~DIFEREL~~)® No está indicado en mujeres ni en niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@synthon.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en España por:

CYNDEA PHARMA SL

Polígono Industrial Emiliano

Revilla Sanz, Avda. de Ágreda, 31,
Ólvega, 42110 (Soria), España.

Para:

SYNTTHON CHILE LTDA.

El Castaño No. 145,

Lampa, Santiago, 0000,
Chile.

Importado y distribuido por:

SYNTTHON MÉXICO, S. A. DE C. V.

Periférico Sur No. 8565-A Bodega No.2

Col. El Mante C.P.45609

Tlaquepaque, Jalisco, México.

Representante legal en México:

SYNTTHON MÉXICO, S. A. DE C. V.

Periférico Sur No. 8565-A Bodega No.2

Col. El Mante C.P.45609

Tlaquepaque, Jalisco, México.

19. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARIA

Reg. No. SSA IV

Med. Cir. JONATHAN QUIROZ
MONTOYA

18 FEB. 2020

QFB. OLIVA REYES GONZÁLEZ

18 FEB. 2020



11/11

SYNTTHON MÉXICO S.A. DE C.V.

www.Synthon.com

Periférico Sur No. 8565-A Bodega No. 2 Col. El Mante C.P. 45609 Tlaquepaque, Jalisco, México Tel. (33) 3188-9009