

Dutast[®]

Dutasteride

CAPSULAS

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA HPB

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Dutasteride 0.5 mg
Excipientes, c.s.

PROPIEDADES

Es un inhibidor doble de la 5 α -reductasa. Inhibe los isoenzimas de la 5 α -reductasa tanto del tipo 1 como del tipo 2, que son los responsables de la conversión de la testosterona en 5 α -dihidrotestosterona (DHT). Esta última es el andrógeno principalmente responsable de la hiperplasia del tejido prostático glandular.

Efectos sobre la DHT/testosterona: El efecto máximo de las dosis diarias 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 a diario con 0.5 mg, las concentraciones séricas medianas de DHT disminuyeron por un 85% y un 90%, respectivamente. En pacientes con HPB tratados con 0.5 mg de esta sustancia a diario, la disminución mediana de la DHT fue del 94% al cabo de 1 año y del 93% al cabo de 2, y el aumento mediano de la testosterona sérica fue de un 19%, tanto al cabo de 1 como de 2 años. Esta es una consecuencia esperada de la inhibición de la 5 α -reductasa y no condujo a ningún evento adverso conocido.

TOXICOLOGÍA

No fue genotóxica en una amplia gama de pruebas de la mutagenicidad. En un estudio de la 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). No hubo efectos clínicamente pertinentes sobre el perfil oncológico en un estudio de la carcinogenicidad realizado en ratones.

FARMACOCINÉTICA

Se administra por vía oral. Tras una sola dosis de 0.5 mg, las concentraciones séricas máximas del fármaco se alcanzan en 2 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta en el hombre es de aproximadamente un 60% en relación a una infusión I.V. de 2 horas. La biodisponibilidad no es afectada en un 10 a 15% por las comidas, pero esto no tiene importancia clínica.

Los datos farmacocinéticos tras dosis únicas y repetidas por vía oral indican que tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 litros). Se enlaza mucho con las proteínas plasmáticas (>99.5%). Tras la administración a diario, sus concentraciones séricas alcanzan un 65% de la concentración en estado estable al cabo de 1 mes, y aproximadamente un 90% al cabo de 3 meses. Se alcanzan concentraciones séricas en estado estable (C_{ee}) de aproximadamente 40 ng/mL al cabo de 6 meses de tratamiento con dosis diarias de 0.5 mg. Al igual que en el suero, las concentraciones en el semen alcanzaron el estado estable a los 6 meses. Al cabo de 52 semanas de tratamiento, estas concentraciones fueron de un promedio de 3.4 ng/mL (escala, 0.4 a 14 ng/mL). La partición de esta sustancia, del suero al semen, fue de un promedio del 11.5%.

In vitro, es metabolizado por el isoenzima CYP450-3A4 del citocromo P450 humano en 2 metabolitos monohidroxilados menores, pero no es metabolizado por CYP4501A2, 2C9, 2C19 o 2D6. En el suero humano, y tras su administración hasta alcanzar el estado estable, se detectaron dutasteride inalterado, 3 metabolitos mayores (4-hidroxidutasterida, 1,2-dihidroxitasterida y 6-hidroxitasterida) y 2 menores (6,4-dihidroxitasterida y 15-hidroxitasterida) a través de la respuesta a la espectrometría de masas. Los 5 metabolitos en el suero humano 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.

Es intensamente metabolizada. Tras la administración de una dosis de 0.5 mg 1 vez al día por vía oral al hombre, hasta alcanzar el estado estable, de un 1.0% a un 15.4% (media, 5.4%) de la dosis administrada se excretó en forma de dutasteride por las heces. El resto se excretó por las heces en forma de 4 metabolitos mayores (que comprendieron un 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 solo se detectan indicios de esta sustancia inalterada (menos del 0.1% de la dosis). A concentraciones terapéuticas, la vida media terminal 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.

INFORMACIÓN CLÍNICA

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertrofia prostática benigna (HPB).

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a esta sustancia, a otros inhibidores de la 5 α -reductasa o a cualquier otro componente del preparado. Está contraindicado en mujeres, niños y en pacientes con disfunción hepática severa.

EFFECTOS INDESEABLES

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas y generalmente resueltas en el transcurso del tratamiento tanto en el grupo de esta sustancia como en el grupo placebo. Los eventos adversos más comunes que tenían a observarse en ambos grupos de tratamiento estaban asociados con el sistema reproductivo.

PRECAUCIONES

Generales: Síntomas del tracto urinario bajo de la HPB pueden ser indicativos de otras enfermedades urológicas, incluyendo cáncer de próstata. Los pacientes deben ser evaluados para excluir otras enfermedades urológicas previo al tratamiento. Los pacientes con un gran volumen urinario residual y/o flujo urinario severamente reducido pueden no ser buenos candidatos para terapia con inhibidor 5 α -reductasa y deben ser monitoreados por uropatía obstructiva.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: En virtud de sus propiedades farmacocinéticas y farmacéuticas, no se esperaba que ésta alterara la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Está contraindicado en la mujer. No fue investigada en ella 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 de una mujer expuesta a esta sustancia. No se sabe si se excreta por la leche materna.

INTERACCIONES

Los estudios in vitro del metabolismo del fármaco revelaron que es metabolizado por el isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 humano. Por lo tanto, las concentraciones hemáticas pueden aumentar en presencia de inhibidores del CYP3A4 (por ej.: ritonavir, ketoconazol, verapamil, diltiazem, cimetidina, ciprofloxacina). Los datos de estudios en fase II demostraron que la depuración disminuía cuando se coadministraba con los inhibidores del CYP3A4 verapamil (37%) y diltiazem (44%).

Los estudios in vitro demostraron que no desplaza la warfarina, el diazepam o la fenitoína de las proteínas plasmáticas; y, a la inversa, estos modelos tampoco desplazan a esta sustancia. Los compuestos cuyas interacciones con éste han sido comprobadas en el ser humano incluyen tamsulosina, terazosina, warfarina, digoxina y colestiramina, y no se observó ninguna interacción clínicamente importante. No se observaron interacciones adversas clínicamente importantes en los estudios clínicos cuando se coadministró con antihiperlipidémicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal de calcio, corticosteroides, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V y quinolonas.

SOBREDOSIS

En estudios realizados en voluntarios se administraron dosis únicas de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días sin que hubiera motivos de preocupación. 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; por consiguiente, de sospecharse una sobredosis, se instituirá el tratamiento sintomático y de apoyo adecuado.

ADVERTENCIAS

Se absorbe por la piel y, por lo tanto, las mujeres y los niños tienen que evitar contacto con cápsulas con roturas. 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 esta sustancia. Debido a que es extensamente metabolizado y tiene una vida media de 3 a 5 semanas, deberá manejarse con cautela al administrar a pacientes con hepatopatías.

Efectos sobre el antígeno específico a la próstata (AEP) y detección del cáncer de próstata: Debe realizarse un examen digital del recto, de los pacientes con HPB antes de instituir el tratamiento, y periódicamente después.

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

El facultativo debe tener presente que un nivel del AEP en la línea base de menos de 4 ng/mL en pacientes que tomen este medicamento no excluye un diagnóstico de cáncer de próstata. A los 6 meses, causa una disminución de los niveles séricos del AEP (por aproximadamente un 50%) en pacientes con HPB, incluso en presencia de cáncer de próstata. Aunque pudiera haber variaciones individuales, la disminución del AEP por aproximadamente un 50% es previsible, dado que se observó a toda la escala de valores del AEP en la línea base (de 1.5 a 10 ng/mL). Por lo tanto, para interpretar un valor aislado del AEP en un varón tratado con este producto durante 6 meses o más, esos valores deben doblarse para poder compararlos con las escalas normales de los varones no tratados. Este ajuste conserva la sensibilidad y especificidad del análisis del AEP y mantiene su capacidad para detectar el cáncer de próstata. Cualquier aumento sostenido de los niveles de AEP bajo este tratamiento deberá ser cuidadosamente evaluado, y se tendrá en cuenta la posibilidad de que no se haya cumplido con dicho tratamiento. Los niveles séricos totales de AEP vuelven a la línea base a los 6 meses de cesar el tratamiento. La relación de AEP libre a total permanece constante incluso bajo la influencia de este producto. Si el médico decidiera utilizar el porcentaje de AEP libre como ayuda a la detección del cáncer de próstata en los varones sometidos a tratamiento con esta sustancia, no parece ser necesario ajustar el valor.

USO Y DOSIS

La dosis recomendada es de una cápsula al día.

VIA DE ADMINISTRACION

Oral.

Antes de consumir este o cualquier otro medicamento, debe siempre consultar a su médico.

En caso de un marcado efecto secundario, sea este por sobredosis o reacción particular, acuda inmediatamente a su médico.

INFORMACION FARMACEUTICA

DURACION DE ESTABILIDAD

Ver fecha de vencimiento señalada en el envase.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU CONSERVACION

Conservar a una temperatura menor o igual a los 30°C.

PRESENTACION

Caja conteniendo 5 tirillas de 6 cápsulas.

NOTA IMPORTANTE

Este producto se encuentra envasado y protegido en una adecuada y rigurosa laminación, especialmente diseñada para evitar su exposición con la luz y humedad, descartando además que por descuidos involuntarios los niños puedan acceder al mismo.

Registro Sanitario No. 2012-0111

Venta por receta médica.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Producto fabricado para Euro Ltd., S.R.L.

por Ethical Pharmaceutical, S.R.L.

de República Dominicana

Registro Industrial 14109.

Doc. No.: YDP3807

Rev.: C

Aprob. por: Gte. Desarrollo de Productos / Gte. Mercadeo

Pi000610

