



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DUTASTERIDA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la testosterona 5-alfa reductasa.
Código ATC: G04CB02.

3.1. Farmacodinamia

Dutasterida reduce los niveles circulantes de dihidrotestosterona (DHT) inhibiendo las isoenzimas tipo 1 y tipo 2 de la 5 α -reductasa, que son las responsables de la conversión de la testosterona a DHT.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de dutasterida 0,5 mg, el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas de dutasterida es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60%. La biodisponibilidad de dutasterida no es afectada por los alimentos.

Distribución.

Dutasterida tiene un volumen de distribución entre 300 a 500 L y se une en un porcentaje mayor a 99,5% a las proteínas plasmáticas. Con dosificaciones diarias, las concentraciones séricas de dutasterida alcanzan el 65% de la concentración en el estado estable después de 1 mes y aproximadamente el 90% después de 3 meses.

En el estado de equilibrio o estable, se alcanzan concentraciones séricas de aproximadamente 40 mg/mL después de 6 meses de dosificación de 0,5 mg una vez al día. El promedio del coeficiente de partición de dutasterida del suero en semen fue del 11,5%.

Eliminación

Dutasterida es ampliamente metabolizado *in vivo*. *In vitro*, dutasterida es metabolizado por el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado.

Tras dosificación oral de dutasterida 0,5 mg/día hasta alcanzar el estado de equilibrio, del 1,0% al 15,4% (media de 5,4%) de la dosis administrada se excretan como dutasterida sin modificar en heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden el 39%, 21%, 7%, y 7% cada uno del material relacionado

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

con el fármaco y de 6 metabolitos secundarios (menos del 5% cada uno). Sólo se detectan trazas de dutasterida sin modificar (menos del 0,1% de la dosis) en orina humana.

La eliminación de dutasterida es dosis dependiente y el proceso parece realizarse por dos vías de eliminación paralelas, una que es saturable en las concentraciones clínicamente relevantes y una que no es saturable.

A concentraciones séricas bajas (menos de 3 mg/mL), dutasterida es aclarado rápidamente tanto por la vía de eliminación dependiente de la concentración como por la vía de eliminación independiente de la concentración. Dosis únicas de 5 mg o menos evidencian un aclaramiento rápido y una vida media corta de 3 a 9 días.

A concentraciones terapéuticas, tras dosificación repetida de 0,5 mg/día, la vía de eliminación más lenta y lineal es la dominante y la vida media es de aproximadamente 3 - 5 semanas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios actuales de toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad no mostraron ningún riesgo particular para humanos.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratas macho han mostrado una disminución del peso de la próstata y de las vesículas seminales, disminución de la secreción de las glándulas genitales accesorias y reducción de los índices de fertilidad (provocadas por el efecto farmacológico de dutasterida). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Como con otros inhibidores de la 5 α reductasa, se ha observado feminización de los fetos macho en ratas y conejos cuando se administró dutasterida durante la gestación. Se ha encontrado dutasterida en sangre de ratas hembra después de la cópula con machos tratados con dutasterida. Cuando se administró dutasterida a primates durante la gestación, no se observó feminización de los fetos macho durante exposiciones a niveles en sangre suficientemente superiores a los niveles esperados en semen humano. Es improbable que los fetos macho se vean negativamente afectados por una transferencia seminal de dutasterida.

4. INDICACIONES

Tratamiento y prevención del progreso de la hiperplasia prostática benigna (HPB).

Administración en combinación con tamsulosina para el tratamiento y la prevención de la hiperplasia prostática benigna (HPB).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

0,5 mg al día, con o sin comida.

Dutasterida: 0,5 mg/día y tamsulosina: 0,4 mg/día.

5.2. Dosis máxima

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto que puede ejercer la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasterida. No se prevé que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto que pueda ejercer la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida por lo que se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La utilización de dutasterida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Dutasterida puede administrarse solo o en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina. El medicamento debe tragarse entera, con o sin alimentos. Aunque se puede observar una mejoría al principio, se puede tardar hasta 6 meses en alcanzar una respuesta al tratamiento. No es necesario un ajuste de dosis en ancianos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Erupción cutánea, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Mareo (terapia combinada).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Alopecia (principalmente corporal), hipertrichosis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Impotencia, disminución de la libido, trastornos en la eyaculación, aumento de tamaño y dolor de la mama a la palpación (monoterapia y en terapia combinada).

Frecuencia no conocida: Dolor e inflamación testicular.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de dutasterida con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados del CYP3A4 e inhibidores de la glucoproteína P), puede aumentar las concentraciones de dutasterida en suero.

La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 como: ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administrados por vía oral, también pueden aumentar las concentraciones de dutasterida en suero.

Debe tenerse en cuenta que, en el caso de inhibición enzimática, la larga vida media puede prolongarse más y puede llevar más de 6 meses de tratamiento concomitante alcanzar un nuevo estado de equilibrio.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La terapia de combinación debe prescribirse tras una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio debido al posible incremento del riesgo de acontecimientos adversos y tras haber tenido en cuenta otras opciones de tratamiento, incluidas las monoterapias.

En los pacientes con hipertrofia prostática benigna (HPB), debe realizarse un tacto rectal así como otros métodos de evaluación de cáncer de próstata antes de iniciar tratamiento con dutasterida y posteriormente realizarse de forma periódica.

Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con cápsulas rotas. Si tiene contacto con cápsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

La concentración de antígeno prostático específico en suero (PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. Generalmente, una concentración total de PSA en suero mayor que 4 mg/mL (Hybritech) requiere evaluación adicional y considerar la posibilidad de realizar una biopsia de próstata. Los médicos deben conocer que un valor basal de PSA menor que 4 mg/mL en pacientes tratados con dutasterida no excluye un diagnóstico de cáncer de próstata.

Dutasterida provoca una disminución de los niveles de PSA en suero de aproximadamente un 50%, después de 6 meses, en pacientes con HPB, incluso en presencia de cáncer de próstata. Aunque puede haber variaciones individuales, esta reducción de los niveles de PSA es previsible tal y como se ha observado durante todo el intervalo de valores basales de PSA de (1,5 a 10 mg/mL). Por lo tanto, para interpretar un valor aislado de PSA en un hombre tratado con dutasterida durante seis meses o más, se deben doblar los valores de PSA para poder compararlos con los valores normales en hombres no tratados. Este ajuste no afecta a la sensibilidad y especificidad del análisis de PSA y mantiene su capacidad para detectar el cáncer de próstata. Cualquier aumento sostenido en los niveles de PSA durante el tratamiento con dutasterida se debe evaluar cuidadosamente, incluyendo la posibilidad de incumplimiento del tratamiento.

Los niveles totales de PSA en suero vuelven al estado basal en el plazo de 6 meses después de suspendido el tratamiento. La razón entre el PSA libre y el total permanece constante incluso bajo influencia de dutasterida. Si se elige utilizar el porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en hombres en tratamiento con dutasterida, no parece necesario realizar ningún ajuste en su valor.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.2. Embarazo

No aplica. La utilización de dutasterida está contraindicada en mujeres.

Como ocurre con todos los inhibidores de la 5-alfa reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo cuando su compañera esté o pueda estar embarazada.

8.3. Lactancia

No aplica.

8.4. Fertilidad

Se ha notificado que dutasterida afecta a las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de los espermatozoides) de hombres sanos. No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

De acuerdo con las propiedades farmacodinámicas de dutasterida, no se espera que el tratamiento con dutasterida interfiera con la capacidad para conducir o para utilizar maquinaria.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

En pacientes con hipersensibilidad a otros inhibidores de la 5- α Reductasa.

En pacientes con insuficiencia hepática grave.

Mujeres, niños y adolescentes.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En voluntarios, se ha administrado dosis únicas diarias de dutasterida de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días sin problemas significativos de seguridad. En los estudios clínicos, se han administrado dosis diarias de 5 mg a los pacientes durante 6 meses sin efectos adversos adicionales a los observados a la dosis terapéutica de 0,5 mg, sin embargo, se debe observar de cerca una sobredosificación con dutasterida.

10.2. Tratamiento

No hay antídoto específico para dutasterida, por lo tanto, ante una sospecha de sobredosis debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: ORAL.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No suspenda este producto sin la indicación de su médico tratante.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2023