

Dutasteride

Principio activo	Dutasteride
Nome comercial	Avidart® - Duagen®
Presentación	0,5mg 30 cápsulas brandas
PVP	34,94 €
Grupo terapéutico ATC.....	G04CB02 Inhibidores da testosterona-5-alfa reductasa
Laboratorios fabricantes	Glaxo Smithkline
Data comercialización	Xaneiro 2004
Condicions dispensación	Homologación sanitaria de receitas

Avaliación	Pouca ou nula mellora terapéutica
Data avaliación	Novembro 2004

1 DESCRICIÓN

Dutasteride é un inhibidor selectivo das isoformas tipo 1 (activa no fígado e na pel) e tipo 2 (activa en tecidos reprodutivos, tales como a próstata) da enzima 5 α -reductasa, enzima intracelular que converte a testosterona en 5 α -dihidrotestosterona (DHT). Deste xeito, dutasteride reduce os niveis da DHT, que é a principal responsable dos signos e síntomas da hiperplasia benigna de próstata (HBP).

Adminístrase por vía oral, alcanzándose as concentracións séricas máximas ás 1-3 horas. A biodisponibilidade é aproximadamente do 60% e non se ve afectada pola presenza de alimentos. Únese con grande afinidade ás proteínas plasmáticas (> 99,5%).

Respecto á farmacocinética, o dutasteride metabolízase amplamente vía hepática polo citocromo P4503A4 e P4503A5, excretándose maioritaria-

mente en feces como distintos metabolitos, e unha pequena proporción (menos do 0,1% da dose) elimínase en orixes sen modificar. A eliminación é dependente da dose, sendo a súa vida media de 5 semanas.

É un medicamento ben tolerado en xeral, e os seus efectos adversos máis comúns prodúcense no sistema reprodutor.

2 INDICACIÓNS AUTORIZADAS

■ Tratamento dos síntomas de moderados a graves da hiperplasia benigna de próstata (HBP).

■ Redución do risco de retención aguda de orixes e de cirurxía en doentes con síntomas de moderados a graves de HBP.

3 POSOLOXÍA E FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos (incluíndo anciáns)

- A dose recomendada é unha cápsula (0,5 mg) administrada por vía oral unha vez ó día.
- As cápsulas deben inxerirse enteiras, podendo tomarse con ou sen alimentos.
- Non é necesario axuste de dose en anciáns.
- Nos pacientes con insuficiencia renal non parece que sexa necesario realizar un axuste de dose, dado que soamente se elimina polos ouriños <0,1% da dose de dutasteride.

4 DATOS DE EFICACIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS

A eficacia e seguridade do dutasteride, avalíouse nos seguintes ensaios clínicos:

- Ensaio clínico multicéntrico, aleatorizado, dobre cego, controlado con placebo, que comprende 3 estudos en fase III de 2 anos de duración. Neste ensaio avalíouse a eficacia de dutasteride en 4.325 homes de idade ≥ 50 anos con sintomatoloxía moderada a grave de HBP (AUA-SI ≥ 12 puntos) que, tras un período inicial de 1 mes a tratamento a simple cego con placebo, foron asignados aleatoriamente ao grupo de dutasteride 0,5mg / día ou ao de placebo en 3 ensaios clínicos a dobre cego durante 24 meses. As variables primarias foron a incidencia de retención urinaria aguda e os cambios da puntuación obtida segundo a escala AUA-SI (Índice de Síntomas da Asociación Urolóxica Americana). As variables secundarias foron os cambios no volume prostático total, o fluxo urinario máximo (Qmax), a incidencia dunha intervención cirúrxica, e os niveis de antixeno prostático específico (PSA) sérico, testosterona sérica e DHT sérica. Os datos obtidos analizáronse conxuntamente, obténdose aos 24 meses unha redución do 90,2% nos niveis de DHT e unha redución do 25,7% no volume prostático total (P <0,001; significativo a partir dos 3-6 meses de tratamento). A puntuación da escala AUA-SI mellorou a partir do terceiro mes de tratamento, cunha mellora significativa a partir dos 6 meses (P <0,001) e unha redución de 4,5 puntos aos 24 meses (P <0,001). As diferenzas no Qmax entre dutasteride e placebo foron significativas a partir do terceiro mes. As reducións do risco relativo da retención urinaria aguda e da intervención cirúrxica relacionada coa HBP foron do 57% (NNT=42) e do 48% (NNT=50) respectivamente, comparando co placebo.
- Recentemente publicouse un estudo que analiza conxuntamente os resultados dos estudos en fase III de dous anos anteriormente comentados e unha extensión aberta doutros dous anos de duración. Para a análise dos datos incluíron 2.802 homes dos aleatorizados nos estudos previos a dobre cego, dos cales completaron o estudo un 68% (1.908 doentes); destes, 1.570 iniciaron a fase aberta e 569 recibiron dutasteride durante 48 meses. As variables estudadas foron as mesmas que para os estudos en fase III, obténdose tralos 48 meses de estudo que se mantíña a eficacia do dutasteride en doentes con HBP (cunha redución do 93% dos niveis de DHT) e que era ben tolerado ao non producirse un aumento significativo na incidencia de reaccións adversas tras 4 anos de tratamento.
- Ata o momento, non se coñece o significado clínico da redución case completa dos niveis de DHT, é dicir, se pode implicar unha redución no cancro de próstata en pacientes de alto risco. Neste sentido, recentemente comezouse un ensaio clínico de 4 anos de duración, multicéntrico, a dobre cego e controlado con placebo en 8.000 varóns con alto risco de padecer cancro de próstata, para determinar se a administración diaria de 0,5mg de dutasteride diminúe o risco de cancro de próstata detectado por biopsia.
- Respecto á comparación con outras terapias alternativas para o tratamento da HBP, ata o momento actual soamente se realizou un estudo de comparación entre terapia combinada de dutasteride 0,5mg e tamsulosina 0,4mg administrado durante 36 semanas vs. terapia combinada de dutasteride 0,5mg e tamsulosina 0,4mg administrado durante 24 semanas + 12 semanas de dutasteride e placebo. Neste estudo se conclúe que a melloría dos síntomas da HBP mantense unha vez retirada a tamsulosina na maioría dos pacientes, pero que debería manterse o tratamento combinado completo en pacientes que presenten síntomas severos.

Non se realizaron estudos que comparen dutasteride en monoterapia fronte á terapia estándar da HBP (finasterida e bloqueantes alfa-adrenérxicos)

5 DATOS DE SEGURIDADE

REACCIÓNS ADVERSAS EN ENSAIOS CLÍNICOS:

Dos 2.167 pacientes que recibiron tratamento con dutasteride nos ensaios clínicos realizados en fase III controlados con placebo, un 19% presentaron reaccións adversas. Estas reaccións observáronse no sistema reprodutor cunha intensidade leve a moderada, e a súa incidencia diminúe co tempo. As reaccións comunicadas cunha incidencia superior que no grupo placebo durante o primeiro ano de tratamento foron as seguintes:

	MOI FRECUENTES ($\geq 10\%$)	FRECUENTES (1-10%)	NADA FRECUENTES (0,1-1%)	RARAS (0,01- 0,1%)	MOI RARAS (<0,01%)
Sistema reprodutor e alteracións na mama		Impotencia Alteración (diminución da libido) Trastornos na exaculación Xinecomastia*			

* Incluindo o aumento no tamaño e/ou a sensibilidade mamaria.

A incidencia de reaccións adversas a longo prazo ou das reaccións pouco frecuentes non é coñecida. Non embargante, nun estudo recentemente publicado que avaliaba a eficacia e seguridade do dutasteride en homes con HBP durante un período de 4 anos, observouse que non existía un aumento na incidencia de reaccións adversas en 4 anos, comparando cos estudos de 2 anos de duración.

CONTRAINDICACIÓNS:

- Mulleres, nenos e adolescentes.
- Hipersensibilidade a dutasteride, a outros inhibidores da 5- α -reductasa ou a calquera dos excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS E PRECAUCIÓNS ESPECIAIS DE EMPREGO:

- Antes de iniciar o tratamento con dutasteride en pacientes con HBP deben empregarse métodos de avaliación de cancro de próstata e despois, de forma periódica.
- Debe evitarse o contacto coas cápsulas rotas xa que o dutasteride absórbesse a través da pel, sobre todo no caso de mulleres, nenos e adolescentes. Nesta situación, debe lavarse inmediatamente a zona afectada con auga e xabón.
- Debe administrarse con precaución nos pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, xa que se descoñece a súa influencia na farmacocinética do dutasteride, de marcada metabolización hepática.
- Na detección do cancro de próstata é importante determinar a concentración de PSA. En pacientes con HBP, dutasteride reduce nun 50%

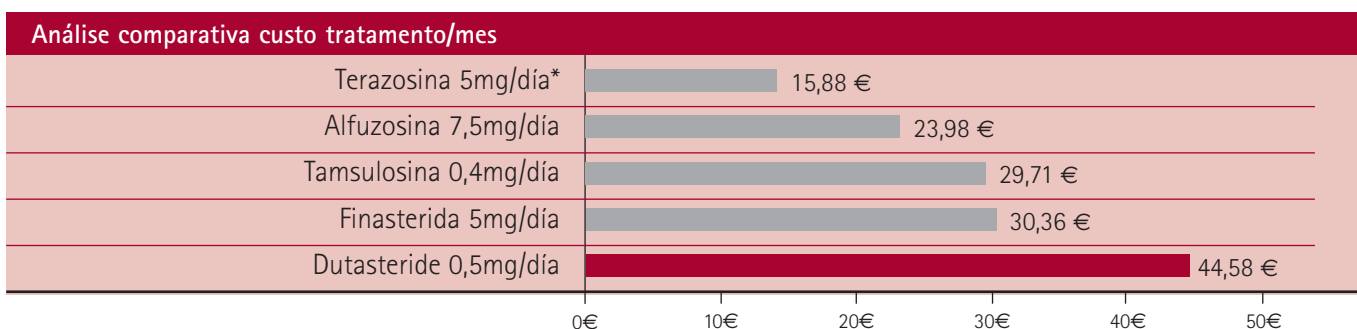
os niveis de PSA en soro tras 6 meses de administración, incluso en presenza de cancro de próstata. Por tanto, para poder interpretar un valor illado de PSA nun paciente a tratamento con dutasteride durante 6 meses ou máis, debe dobrarse o valor de PSA para comparalo cos valores normais nos pacientes non tratados. Os niveis totais de PSA en soro volven ao seu estado basal aos 6 meses trala suspensión do tratamento.

- Embarazo: debido á absorción a través da pel, as mulleres embarazadas ou que podan estarlo non deberían manipular cápsulas de dutasteride por existir un risco potencial de anomalía xenital do feto masculino (sendo o risco maior durante as primeiras 16 semanas de embarazo). Asemade, recoméndase que as mulleres eviten a exposición ao seme de pacientes tratados mediante a utilización dun preservativo, por atoparse pequenas cantidades de dutasteride no seme de pacientes a tratamento de 0,5mg diarios de dutasteride.
- Lactación: descoñécese se dutasteride pode excretarse no leite materno, polo que non se recomenda o seu uso.

INTERACCIÓNS CON OUTROS MEDICAMENTOS:

- A administración concomitante con inhibidores do CYP3A4 pode provocar un aumento na concentración en soro de dutasteride, tanto con inhibidores moderados (verapamilo ou diltiazem, que son tamén inhibidores da glucoproteína P) coma inhibidores potentes (ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol ou ketoconazol administrados por vía oral), polo que en caso de observar efectos adversos, podería reducirse a frecuencia de dosificación do dutasteride. Non embargante, a combinación con colestiramina, non afectou á farmacocinética do dutasteride.
- Dutasteride non ten efecto na farmacocinética de warfarina ou de digoxina, indicando que non induce ou inhibe ao CYP2C9 ou ao transportador da glucoproteína P.
- Non se observaron interaccións farmacocinéticas ou farmacodinámicas entre dutasteride e os alfa-bloqueantes tamsulosina ou terazosina, empregados habitualmente no tratamento da HBP.

6 CUSTO TRATAMENTO COMPARATIVO



*Dose de mantemento; Mes: 30 días

7 AVALIACIÓN TERAPÉUTICA

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

■ Dutasteride produce unha ampla redución dos niveis de DHT e prevén a progresión da HBP. Non embargante, non parece que os resultados obtidos nos ensaios sexan moi diferentes aos obtidos para a finasterida, polo que é necesario que se realicen

ensaios clínicos comparativos coa terapia estándar da HBP: o inhibidor da isoforma tipo 2 da 5 α -reductasa (finasterida) ou bloqueantes alfa-adrenérxicos (tamsulosina, alfuzosina, terazosina).

■ O perfil de efectos adversos do dutasteride é moi similar ao de finasterida, sendo a maioría deles de tipo sexual, producíndose máis frecuentemente ao principio do tratamento.

■ O custo do tratamento é superior ao da terapia estándar da HBP.

Polas evidencias científicas dispoñibles, pola ausencia de estudos comparativos con outras terapias habituais e polo custo do tratamento debe considerarse o dutasteride coma tratamento de segunda liña da hiperplasia benigna de próstata.

CLASIFICACIÓN

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na que esta indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Tindall D et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (reduce) trial. *J Urol* 2004; 172(4):1314-7.
- Anon. Dutasteride: profile report. *Drugs and Therapy Perspectives* 2004; 20(2):5-7.
- Anon. Nuevos principios activos: Dutasterida. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28(2):54.
- Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003; 44(4):461-6.
- Drugdex® editorial staff. Dutasteride. *Micromedex® Healthcare Series Vol.* 121.
- Laboratorios GlaxoSmithKline S.A. Avidart® 0,5mg cápsulas brandas. Ficha Técnica. Xaneiro 2003.
- Pharmacy Benefits Management. Strategic Healthcare Group. Department of Veteran Affairs. Dutasteride (Avodart™). En: *National PBM Drug Monograph*. VHA Pharmacy Benefits Management, Strategic Healthcare Group and Medical Advisory Panel [on line] 2003 March. Dispoñible en URL: <http://www.vapbm.org/> [data acceso: 2004 Out 26].
- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- α -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60(3):434-41.
- Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, Freedman S, Tuttle J, Gittleman M et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 63(4):709-15.
- The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Dutasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia. En: *Emerging drug list*. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) [on line] 2003 May, No. 43. Dispoñible en URL: <http://www.ccohta.ca> [data acceso: 2004 Out 26].

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

ISSN: 1696-8131
DL: C-1963-03

Portela Romero M., Lorenzo Iglesias S., Cuña Estévez B.

CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS - DIVISIÓ DE FARMACIA E PRODUCTOS SANITARIOS - SERGAS
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña) • Tfs: 981 543 693 / 981 540 115 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es

