

* incluye agrandamiento mamario y/o sensibilidad mamaria

No hubo cambios aparentes en el perfil de eventos adversos luego de la apertura de los estudios de extensión mayor a dos años. La incidencia de eventos adversos se reduce con el tiempo. La incidencia de reacciones adversas más raras o reacciones adversas que pueden ocurrir luego del tratamiento prolongado se desconoce actualmente. En estudios postcomercialización se ha reportado un aumento de la incidencia de cáncer de próstata de alto grado en hombres tratados con inhibidores de la 5 α -reductasa. Desórdenes en el sistema inmune. Muy raramente: reacciones alérgicas que incluyen rash, prurito, urticaria, edema, localizado y angioedema.

Sobredosificación: en estudios de dutasteride 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 dutasteride, 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:
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Oportunamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envase con 30 comprimidos.
Fecha de última revisión: diciembre de 2013

Forma de conservación

- Conservar a temperatura no mayor a 30°C. Preservar de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N° 55.988
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Elaborado en Austria Norte N° 1277, Tigre, Provincia de Buenos Aires.

E-2303-01 / D2625 / Act.06/2014



4

PLENUR®



COMPRIMIDOS

DUTASTERIDE

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Fórmula: cada comprimido contiene: dutasteride 0,500 mg. Excipientes: butilhidroxitolueno 1,120 mg, lauril sulfato de sodio 1,680 mg, amarillo de quinolina laca aluminica 0,212 mg, lactosa 171,768 mg, celulosa microcristalina 84,000 mg, povidona K-30 6,720 mg, crospovidona 11,200 mg, estearato de magnesio 2,800 mg.

Acción Terapéutica: inhibidor de la testosterona-5- α -reductasa.

Indicaciones: tratamiento de los 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.

Acción Farmacológica

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. El efecto del dutasteride 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 próstata

Se han detectado reducciones significativas en el volumen de la próstata al mes de iniciado el tratamiento; las reducciones continuaron hasta el mes 24 ($p < 0,001$). Dutasteride provoca una reducción del volumen prostático total del orden de 23,6% (de 54,9 cc en el nivel basal hasta 42,1 cc) en el mes 12, comparado con una reducción promedio del 0,5% (de 54,0 cc hasta 53,7 cc) en el grupo de placebo. La reducción del tamaño de la próstata lleva a una mejoría de los síntomas con reducción del riesgo de RUA (retención urinaria aguda) y cirugía relacionada HPB.

Farmacocinética

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%, no se ve afectada por los alimentos.

Distribución: dutasteride tiene un extenso volumen de distribución (300 a 500 l) y se liga casi totalmente 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 90% luego de 3 meses.

Eliminación: 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. El 1,0% al 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

1

con el fármaco y 6 metabolitos menores (menos del 5% de cada uno). En la orina humana se detectaron solo trazas de dutasteride intacto. La eliminación de dutasteride depende de la dosis y existen 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.

En 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 vida media de dutasteride se halló más corta en los hombres de menos de 50 años de edad, pero no fue estadísticamente diferente cuando se comparó el grupo de 50-69 años de edad con el de más de 70 años de edad.

Insuficiencia renal: dada la farmacocinética del dutasteride no se prevé un incremento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasteride para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: si bien la farmacocinética del dutasteride en insuficiencia hepática no ha sido estudiada se considera que los niveles plasmáticos de dutasteride serían elevados en estos pacientes y su vida media más prolongada (ver Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones).

Posología y Modo de administración

Adultos (incluyendo ancianos): la dosis recomendada de PLENUR es de un comprimido (0,5 mg) por vía oral una vez por día, 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 prevé ajuste en la dosificación para pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética).

Insuficiencia hepática: 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: PLENUR está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes, en pacientes con hipersensibilidad a dutasteride, otros inhibidores de la 5- α -reductasa, o a cualquiera de los excipientes, y en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Advertencias y Precauciones: debe realizarse tacto rectal, como también otras evaluaciones para el cáncer de próstata, en pacientes con HPB antes de iniciar el tratamiento con PLENUR y a partir de entonces en forma periódica. La concentración sérica de antígeno prostático específico (APE o PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. En general, una concentración total de APE en suero superior a 4 ng/ml (Hybritech) requiere evaluación adicional y consideración de biopsia de próstata. Los médicos deben tener conocimiento de que un APE basal de menos de 4 ng/ml en pacientes que toman dutasteride no excluye un diagnóstico de cáncer de próstata. Dutasteride produce una reducción en los niveles de APE en suero de aproximadamente un 50% después de 6 meses, en pacientes con HPB, incluso en presencia de cáncer de próstata. Aunque puede haber variación individual, la reducción en el APE de aproximadamente un 50% es previsible ya que se observó incluso en el rango completo de valores de APE basal (1,5 a 10 ng/ml). Por lo tanto, para interpretar un valor aislado de APE en un hombre tratado con dutasteride durante seis meses o más, los valores de APE deben duplicarse para compararlos con los rangos normales de hombres no tratados. Este ajuste conserva la sensibilidad y la especificidad del ensayo de APE y mantiene su capacidad de detectar cáncer de próstata. Cualquier aumento sostenido en los niveles de

2

APE mientras se encuentra en tratamiento con dutasteride debe evaluarse cuidadosamente, incluyendo la consideración del incumplimiento del tratamiento con dutasteride.

Los niveles totales de APE en suero vuelven a los valores basales dentro de un lapso de seis meses de discontinuar el tratamiento. La relación entre el APE libre y total permanece constante incluso bajo la influencia de dutasteride. Si los médicos eligen usar un porcentaje de APE libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en hombres que siguen tratamiento con dutasteride, no resulta necesario un ajuste a este valor.

Los inhibidores de la 5- α -reductasa pueden aumentar el riesgo de desarrollo de cáncer de próstata de alto grado.

Interacciones medicamentosas

Ver Advertencias y Precauciones para obtener información sobre la reducción de niveles de APE en suero durante el tratamiento con dutasteride y guías referidas a la detección del cáncer de próstata.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de dutasteride

Uso con inhibidores de CYP3A4 y/o P-glicoproteína:

Dutasteride es extensamente metabolizado. Los estudios in vitro indican que este metabolismo es catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se han realizado estudios formales de interacción con potentes inhibidores del CYP3A4. Sin embargo, en un estudio de farmacocinética poblacional, las concentraciones séricas de dutasteride fueron en promedio 1,6 a 1,8 veces mayores, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concurrentemente con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados de CYP3A4 e inhibidores de P-glicoproteína) que en otros pacientes. La combinación prolongada de dutasteride con fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 (por ej.: ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol, administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones séricas de dutasteride. La inhibición adicional de la 5- α -reductasa a una exposición aumentada de dutasteride no es probable. Sin embargo, puede considerarse una reducción de la frecuencia de dosificación de dutasteride si se observan efectos colaterales. Debe observarse que en el caso de inhibición enzimática, la extensa vida media puede prolongarse aún más y puede llevar más de 6 meses de tratamiento concurrente antes de alcanzar un nuevo estado estacionario.

Efectos de dutasteride sobre la farmacocinética de otros fármacos

Dutasteride no tiene efecto sobre la farmacocinética de warfarina o digoxina. Esto indica que dutasteride no inhibe/induce CYP2C9 o la P-glicoproteína transportadora. Estudios de interacción in vitro indican que dutasteride no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2DA, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

No se observó interacción en la farmacocinética o farmacodinamia entre dutasteride y tamsulosina o terazosina.

Embarazo y Lactancia: está contraindicado en las mujeres.

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: se han informado las siguientes reacciones adversas con una incidencia más alta que en los grupos de placebo durante el primer año de tratamiento en ensayos clínicos controlados.

| Sistema Orgánico | Reacción Adversa | Incidencia |
|--|-------------------------------------|------------|
| Trastornos del sistema reproductor y desórdenes mamarios | Impotencia | 6,0% |
| | Alteración de la libido (reducción) | 3,7% |
| | Desórdenes eyaculatorios | 1,8% |
| | Trastornos mamarios* | 1,3% |

3