

DUTASTIMA®

DUTASTERIDA 0,5 mg

Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA:

Cada comprimido contiene: Dutasterida 0,50 mg; Excipientes: Celulosa microcristalina pH 101 40,30 mg; Croscarmelosa sódica 7,00 mg; Lactosa anhidra CD 90,30 mg; Estearil fumarato de sodio 1,50 mg; Colorante azul brillante laca aluminica (CI 42090) 0,20 mg; Laca aluminica de amarillo de tartrazina (CI 19140) 0,20 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor específico de las isoformas 1 y 2 de la enzima 5 α-reductasa. Regulador de la dihidrotestostero-na circulante e intraprostática.

CLASIFICACIÓN ATC: G04CB02

INDICACIONES

Tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB) sintomática en hombres con una próstata agrandada, para:

- Mejorar los síntomas,
- Reducir el riesgo de retención urinaria aguda (RUA), y
- Reducir el riesgo de cirugía relacionada con la HPB.

Combinación con un antagonista alfa adrenérgico

Dutastima® en combinación con tamsulosina, un antagonista alfa adrenérgico, está indicado para el tratamiento de la HPB sintomática en hombres cuya próstata se encuentra agrandada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Dutastima® inhibe la conversión de testosterona a 5α- dihidrotestosterona (DHT). La DHT es el principal andrógeno responsable del desarrollo inicial y del consecuente agrandamiento de la glándula prostática. La testosterona es convertida a DHT por acción de la enzima 5α-reductasa, la cual existe como dos isoformas, tipo 1 y 2. La isoenzima de tipo 2 es principalmente activa en los tejidos reproductivos, mientras que la isoenzima de tipo 1 también es responsable de la conversión de testosterona en la piel y en el hígado. La dutasterida es un inhibidor específico y competitivo de las isoenzimas tipo 1 y tipo 2 de la 5α-reductasa, con las que forman un complejo enzimático estable. La disociación de este complejo ha sido evaluada in Vitro e in Vivo, y es extremadamente lenta. La dutasterida no tiene afinidad por el receptor de andrógenos en los seres humanos.

Efectos sobre la 5α-dihidrotestosterona y sobre la testosterona: El efecto máximo que exhiben las dosis diarias de dutasterida sobre la reducción de la DHT es dependiente de la dosis y se observa dentro de un período de 1 a 2 semanas. Después de 1 y 2 semanas de administración de dosis diarias de 0,5 mg de dutasterida, las concentraciones medias de DHT en sangre se redujeron en un 85% y 90%, respectivamente. En pacientes con HPB tratados con 0,5 mg/día de dutasterida durante 4 años, la reducción media de DHT en sangre fue del 94% al año, del 93% a los 2 años, y del 95% a los 3 y 4 años.

El aumento medio de testosterona en sangre fue del 19% tanto al año como a los 2 años, del 26% a los 3 años, y del 22% a los 4 años, pero los niveles medios se mantuvieron dentro del rango fisiológico. En pacientes con HPB tratados con 5 mg/día de dutasterida o con un placebo hasta 12 semanas antes de la resección transuretral de la próstata, las concentraciones medias de DHT en el tejido prostático fueron significativamente menores en el grupo tratado con dutasterida, en comparación con el que recibió el placebo (784 y 5,793 pg/g, respectivamente, P<0.001).

Las concentraciones medias de testosterona en el tejido prostático fueron significativamente mayores en el grupo tratado con dutasterida, en comparación con el que recibió el placebo (2.073 y 93 pg/g, respectivamente, P<0.001).

Los adultos varones con deficiencia de 5α-reductasa de tipo 2, heredada genéticamente, también tuvieron niveles reducidos de DHT. Estos individuos con deficiencia de 5α- reductasa tienen una glándula prostática pequeña durante toda su vida y no desarrollan HPB. Excepto por los defectos urogenitales asociados, y presentes al momento del nacimiento, no se observan otras anomalías clínicas relacionadas con la deficiencia de 5α-reductasa en estos individuos.

Efectos sobre otras hormonas: En voluntarios sanos, las 52 semanas de tratamiento con 0,5 mg/día (n=26) de dutasterida no produjeron cambios clínicamente significativos en la globulina unida a hormonas sexuales, en el estradiol, en la hormona luteinizante, en la hormona estimulante de folículos, en la tiroxina (T4 libre), ni en la dehidroepiandrosterona, en comparación con el placebo (n=23). Se observaron aumentos medios estadísticamente significativos, respecto al nivel basal, para la testosterona total a las 8 semanas (97,1 ng/dl, P<0.003) y para la hormona estimulante de la tiroides a las 52 semanas (0,4 mIU/ml, P<0,05). En el grupo tratado con dutasterida, los cambios porcentuales medios respecto al nivel basal fueron del 17,9% para la testosterona a las 8 semanas y del 12,4% para la hormona estimulante de la tiroides a las 52 semanas. Tras interrumpir la administración de dutasterida por 24 semanas, los niveles medios de testosterona y hormona estimulante de la tiroides regresaron a los valores basales en el grupo de sujetos cuyos datos se hallaban disponibles al momento de la visita. En pacientes con HPB tratados con dutasterida en un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con un placebo, se registró un aumento medio en la hormona luteinizante del 12% a los 6 meses y del 19% a los 12 y 24 meses.

Otros efectos: Se evaluó la densidad mineral ósea y el perfil de lípidos en plasma tras 52 semanas de administración de 0,5 mg diarios de dutasterida a voluntarios sanos. No se registraron cambios en la densidad mineral ósea medida por absorciometría dual de rayos x, en comparación con el placebo y con los valores basales. Además, el perfil de lípidos en plasma (es decir: colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, y triglicéridos) no se vio afectado por la dutasterida. No se observaron cambios estadísticamente significativos en las respuestas de las hormonas suprarrenales tras la estimulación con ACTH (hormona adrenocorticotropa) en un subgrupo (n=13) del estudio de 1 año de duración con voluntarios sanos.

Farmacocinética

Absorción: Luego de la administración de una única dosis de 0,5 mg el pico de concentración plasmática (T_{max}) se obtiene entre 2 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60% (rango: 40% a 94%). Cuando se administra la droga con alimentos, el T_{max} se reduce en un 10 a 15%. Esta reducción no tiene importancia clínica.

Distribución: Los datos farmacocinéticos obtenidos después de la administración de dosis orales únicas y repetidas, indican que la dutasterida tiene un amplio volumen de distribución (300 a 500 L). La dutasterida está altamente unida a la albumina plasmática (99,0%) y a la glicoproteína α-1 (96,6%). En

un estudio realizado con sujetos sanos (n=26) tratados con 0,5 mg/día de dutasterida durante 12 meses, las concentraciones de dutasterida en el semen promediaron los 3,4 ng/ml (rango: 0,4 a 14 ng/ml) a los 12 meses y, en forma similar al suero, alcanzaron concentraciones en estado estacionario a los 6 meses. En promedio, a los 12 meses la repartición de dutasterida del suero al semen promedió el 11,5%.

Metabolismo y eliminación: La dutasterida se metaboliza exlansamente en humanos. Los estudios in vitro demostraron que la dutasterida es metabolizada por las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450 humano. Estas isoenzimas producen los siguientes metabolitos: 4'-hidroxidutasterida, 6- hidroxidutasterida, y 6,4'- dihidroxidutasterida. Además, el metabolito 15- hidroxidutasterida es formado por el CYP3A4. La dutasterida no es metabolizada in vitro por las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1 del citocromo P450 humano. En el suero humano, y tras su administración hasta alcanzar el estado estacionario, se detectó dutasterida inalterada, 3 metabolitos mayores (4'-hidroxidutasterida, 1,2-dihidrodutasterida, y 6-hidroxidutasterida), y 2 metabolitos menores (6,4'-dihidroxidutasterida y 15-hidroxidutasterida), evaluados por respuesta espectrométrica de masa. Se desconoce la estereoquímica absoluta de las adiciones de hidroxilo en las posiciones 6 y 15. In vitro, los metabolitos 4'- hidroxidutasterida y 1,2-dihidrodutasterida son mucho menos potentes que la dutasterida contra ambas isoformas de 5α-reductasa en humanos. La actividad de la 6β-hidroxidutasterida es comparable con la actividad de la dutasterida. La dutasterida y sus metabolitos fueron excretados principalmente a través de las heces. Como porcentaje de dosis, se halló aproximadamente un 5% como dutasterida inalterada (-1% a -15%) y un 40% como metabolitos relacionados con la dutasterida (-2% a -90%). En la orina solo se detectaron rastros de dutasterida inalterada (-1 %). Por lo tanto, aún no se ha podido explicar la metabolización del 55% (rango: 5% al 97%) de la dosis del fármaco. La vida media de eliminación terminal de la dutasterida es de aproximadamente 5 semanas en estado estacionario. La concentración promedio de dutasterida en sangre en estado estacionario fue de 40 ng/mL después de la administración de 0,5 mg/día durante 1 año. Tras la administración de una dosis diaria, las concentraciones séricas de dutasterida alcanzan el 65% de la concentración en estado estacionario después de 1 mes, y aproximadamente el 90% después de 3 meses. Debido a la larga vida media de la dutasterida, las concentraciones séricas permanecen detectables (mayores a 0,1 ng/ml) hasta 4 a 6 meses después de discontinuar el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos: La farmacocinética de la dutasterida no ha sido investigada en pacientes menores de 18 años de edad.

Anclanos: No se requiere ajuste de la dosis. Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de la dutasterida fueron evaluados en 36 sujetos varones sanos entre 24 y 87 años de edad, tras la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida. En este estudio de dosis única, la vida media de la dutasterida aumentó con la edad (aproximadamente 170 horas en hombres entre 20 y 49 años de edad, aproximadamente 260 horas en hombres entre 50 y 69 años de edad, y aproximadamente 300 horas en hombres mayores a los 70 años de edad). De los 2.167 hombres tratados con dutasterida en los 3 estudios pivotaes, el 60% tenía >65 años de edad y el 15% tenía ≥75. No se observaron diferencias generales en la efectividad o la seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Sexo: Dutasterida está contraindicado durante el embarazo y en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, y su uso tampoco está indicado en otras mujeres (ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones). La farmacocinética de la dutasterida no ha sido estudiada en mujeres.

Raza: No se ha estudiado el efecto de la raza sobre la farmacocinética de la dutasterida.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la dutasterida. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5mg de dutasterida en estado estacionario se recupera en la orina humana, de modo que no se anticipa algún efecto en la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. Dado que la dutasterida es extensamente metabolizada, se espera que la exposición al fármaco sea mayor en pacientes con deterioro hepático.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de la dutasterida

Inhibidores del citocromo P450: No se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica para evaluar el impacto de los inhibidores de la enzima CYP3A sobre la farmacocinética de la dutasterida. Sin embargo, en base a los datos in vitro, las concentraciones séricas de dutasterida pueden aumentar en presencia de inhibidores del CYP3A4/5 tales como ritonavir, ketoconazol, verapamilo, diltiazem, cimetidina, troleandomicina, y ciprofloxacina. La dutasterida no inhibe el metabolismo in vitro de los sustratos principales de las isoenzimas del citocromo P450 humano (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a una concentración de 1.000 ng/ml, 25 veces mayor a las concentraciones séricas registradas en humanos en estado estacionario.

Antagonistas alfa-adrenérgicos: En un estudio cruzado de secuencia única, realizado con voluntarios sanos, la administración de tamsulosina o terazosina en combinación con dutasterida no afectó los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de ningún antagonista alfa-adrenérgico. Si bien no se evaluó el efecto de la administración de tamsulosina o terazosina sobre los parámetros farmacocinéticos de la dutasterida, el promedio de cambios registrado en las concentraciones de DHT fue similar cuando dutasterida se administró en forma individual, en comparación con el tratamiento combinado.

Antagonistas de los canales de calcio: En un análisis poblacional de los parámetros farmacocinéticos, se observó una reducción en la depuración de la dutasterida cuando el fármaco se coadministró con verapamilo (-37%, n=6) y diltiazem (-44%, n=5), ambos inhibidores del CYP3A4. Por el contrario, no se observó reducción alguna en la depuración cuando la dutasterida (+7%, n=4) se co-administró con amlodipina, otro antagonista de los canales de calcio que no es un inhibidor del CYP3A4 (+7%, n=4).

La disminución en la depuración y el aumento subsiguiente en la exposición a la dutasterida en presencia de verapamilo y diltiazem no se consideran clínicamente significativos. No se recomienda realizar ajustes de dosis.

Colestiramina: La administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida a 12 voluntarios sanos, seguida por 12 g de colestiramina una hora después, no afectó la biodisponibilidad relativa de la dutasterida.

Digoxina: En un estudio realizado con 20 voluntarios sanos, la dutasterida no alteró los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de la digoxina cuando se administró en forma concomitante en dosis de 0,5 mg/día durante 3 semanas.

Warfarina: En un estudio realizado en 23 voluntarios sanos, las 3 semanas de tratamiento con 0,5 mg/día de dutasterida no alteraron los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de los isómeros S o R de la warfarina ni el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina, cuando el fármaco se administró en forma conjunta con warfarina.

Otra terapia concomitante: Si bien no se realizaron estudios de interacción específica con otros compuestos, aproximadamente el 90% de los sujetos que participaron en los 3 estudios de doble ciego, aleatorizados, controlados con un placebo, llevados a cabo para evaluar la seguridad y la eficacia de dutasterida, estaban recibiendo otros medicamentos de manera concomitante. No se registró ninguna reacción adversa clínicamente significativa que pueda atribuirse a la combinación de dutasterida ni a la terapia concurrente cuando la dutasterida se administró conjuntamente con hipolipemiantes, agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (EGA), agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal del calcio, corticosteroides, diuréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), inhibidores tipo V de la fosfodiesterasa y antibióticos del grupo de las quinolonas.

POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos deben tragarse enteros y no deben masticarse, debido a que el contacto con su contenido puede causar irritación en la mucosa orofaríngea.

Monoterapia

La dosis recomendada es de 1 comprimido por día (0,5 mg/día) con o sin alimentos.

Combinación con un antagonista alfa adrenérgico

La dosis recomendada es de 1 comprimido por día (0,5mg/día) con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

El uso de Dutastima® está contraindicado en los siguientes casos:

- Embarazo:** En los estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo en animales, la dutasterida inhibió el desarrollo de los genitales externos en los fetos macho. Por lo tanto, dutasterida puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Si Dutastima® se utiliza durante el embarazo o si la paciente quedase embarazada durante el tratamiento con dutasterida, deberá ser advertida acerca del potencial riesgo para el feto (Ver Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones especiales).
- Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas (Ver Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones especiales.)
- Uso en pacientes pediátricos (Ver Uso en poblaciones especiales).
- Pacientes con hipersensibilidad a la dutasterida, a otro inhibidor de 5α-reductasa o a cualquier componente de la preparación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Los síntomas del tracto urinario inferior pueden ser indicio de otra enfermedad.

Se debe descartar otro tipo de enfermedad antes de iniciar el tratamiento con Dutastima®. Pacientes con un gran volumen urinario residual o con disminución severa del flujo urinario pueden no ser buenos candidatos para utilizar inhibidores de la 5α-reductasa y deberán ser monitoreados para descartar uropatía obstructiva.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) y uso del PSA en la detección del cáncer de próstata

En los estudios clínicos dutasterida redujo la concentración sérica del PSA en aproximadamente un 50% después de los 3 a 6 meses de tratamiento. Esta reducción fue predecible en todos los valores de PSA detectados en pacientes con HPB sintomática, si bien puede variar de un individuo a otro. Dutasterida también puede causar reducciones en el PSA sérico en presencia de cáncer de próstata. Para interpretar las concentraciones séricas de PSA en hombres tratados con dutasterida, debería establecerse un nuevo valor basal de PSA por lo menos 3 meses después de iniciado el tratamiento y de allí en más monitorearse el PSA en forma periódica. Cualquier aumento confirmado del nivel más bajo de PSA durante el tratamiento con dutasterida podría indicar la presencia de cáncer de próstata y debe ser evaluado, incluso si esos valores se encuentran aún en el rango normal para hombres no tratados con un inhibidor de la 5α-reductasa. El incumplimiento del tratamiento con dutasterida también puede afectar los resultados del estudio de PSA.

Para interpretar un valor aislado de PSA en un paciente tratado con dutasterida durante 3 meses o más, el valor de PSA debería duplicarse para poder compararlo con los valores normales registrados en los hombres no tratados.

La relación entre el PSA libre y total permanece constante, aún bajo la influencia de dutasterida. Si los médicos deciden utilizar el porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en los hombres que reciben terapia con dutasterida, no parece ser necesario realizar el ajuste a este valor.

La coadministración de dutasterida y tamsulosina produjo cambios en el PSA sérico similares a los registrados en la monoterapia con dutasterida.

Aumento del riesgo de cáncer de próstata de alto grado

En el estudio de 4 años que incluyó hombres entre 50 y 75 años de edad, con una biopsia negativa previa para cáncer de próstata y un nivel basal de PSA entre 2,5 ng/mL y 10,0 ng/mL (estudio REDUCE), hubo una incidencia mayor de cáncer de próstata (8 a 10 puntos en la escala de Gleason) en el grupo tratado con dutasterida en comparación con el placebo (1,0% para dutasterida frente a 0,5% para el placebo) (Ver Indicaciones, Reacciones Adversas).

En un estudio clínico controlado con placebo, de 7 años de duración, realizado con otros inhibidores de la 5α-reductasa (5 mg de finasterida), se observaron resultados similares: cáncer de próstata (Escala de Gleason entre 8 y 10 puntos) en el 1,8% en el grupo finasterida frente a 1,1% para el placebo.

Los inhibidores de la 5α-reductasa pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de próstata de alto grado. No se ha podido determinar si el efecto de los inhibidores de la 5α-reductasa utilizados para reducir el volumen de la próstata, o los factores relacionados con el estudio, incidieron en los resultados de estos estudios.

Evaluación de otras enfermedades urológicas

Antes de iniciar el tratamiento con dutasterida, deberán evaluarse otras posibles enfermedades urológicas que pueden causar síntomas similares. Además, la HPB y el cáncer de próstata pueden coexistir.

Exposición en las mujeres-Riesgo para los fetos varones

Los comprimidos de Dutastima® no deben ser manipulados por ninguna mujer que está embarazada o que pueda quedar embarazada. La dutasterida se absorbe a través de la piel y puede provocar una exposición fetal no intencional. Si una mujer embarazada o con posibilidad de quedar embarazada entra en contacto con el contenido de los comprimidos, deberá lavar el área de contacto con agua y jabón en forma inmediata (ver Uso en Poblaciones Especiales).

Donación de sangre

Los pacientes en tratamiento con Dutastima® no deberían donar sangre hasta que hayan pasado al menos 6 meses de la última dosis.

Esta precaución es para evitar la transfusión de sangre a mujeres embarazadas.

Uso en insuficiencia hepática

En función de su larga vida media (5 semanas aproximadamente) y a su extensa metabolización se debe tener precaución al administrar dutasterida en estos pacientes.

Uso con inhibidores del CYP3A

La dutasterida es ampliamente metabolizada en los seres humanos por las isoenzimas del CYP3A4 y CYP3A5. Aún no se ha estudiado el efecto que los inhibidores potentes del CYP3A4 ejercen sobre la dutasterida. Debido al potencial de interacciones farmacológicas, debe tenerse especial cuidado al recetar dutasterida a pacientes que están recibiendo inhibidores potentes de las enzimas del CYP3A4 (por ejemplo Ritonavir) (ver Farmacología Clínica).

Efecto en las características del semen.

Se evaluaron los efectos de 0,5 mg/día de dutasterida en las características del semen, en voluntarios sanos entre 18 y 52 años de edad (n = 27 dutasterida, n = 23 placebo), durante 52 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento posteriores al tratamiento. A las 52 semanas, se registraron reducciones medias respecto al valor basal en el recuento total de espermias, el volumen y la motilidad del semen del 23%, 26%, y 18%, respectivamente, en el grupo tratado con dutasterida. Tanto la concentración como la morfología de los espermias no se vieron afectadas. Después de 24 semanas de seguimiento, el promedio de cambios en el recuento total de espermias en el grupo de dutasterida se mantuvo un 23% más bajo respecto a 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 al 90% del valor registrado en la línea basal a las 52 semanas, con una recuperación parcial en el período de seguimiento de 24 semanas. Se desconoce la importancia clínica del efecto de la dutasterida sobre las características seminales vinculadas con la fertilidad de cada paciente.

Interacciones medicamentosas

Se debe ser cuidadoso al utilizar dutasterida con inhibidores potentes de CYP3A4. Dutasterida no inhibe in vitro el metabolismo de sustratos de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 y CYP2D6).

In Vitro dutasterida no desplaza de su unión proteica a warfarina, diazepam o fenitoína. En estudios controlados dutasterida no alteró la concentración plasmática de digoxina, warfarina o de los bloqueantes α- adrenérgicos (tamsulosina n terazosin).

Antagonistas alfa-adrenérgicos

La administración de dutasterida en combinación con tamsulosina o terazosina no afecta la farmacocinética de ningún antagonista alfa-adrenérgico en estado estacionario. Aún no ha sido evaluado el efecto de la administración de tamsulosina o terazosina sobre la dutasterida.

Antagonistas de los canales de calcio

Se observa una disminución del clearance de dutasterida cuando se administra con inhibidores CYP3A4 como verapamilo y diltiazem, en cambio no se presentaron cambios con amlodipina u otros antagonistas de los canales de calcio que no utilizan el sistema CYP3A4. De cualquier modo, la dsminución del clearance con diltiazem y verapamilo no es significativa y no requiere ajuste de dosis (ver Farmacocinética).

Colestiramina

La administración de una dosis única de 5 mg de Dutastima® seguida (una hora después) por 12 g de colestiramina, no afecta la biodisponibilidad relativa de dutasterida (ver farmacocinética). No se observaron interacciones cuando se administra Dutastima® con antihiperlipidéemicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueantes β-adrenérgicos, corticosteroides, diuréticos, AINES, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V y antibióticos quinolónicos.

Digoxina

Dutasterida no altera la farmacocinética de la digoxina en estado estacionario cuando se administra en forma concomitante en dosis de 0,5 mg/día durante 3 semanas (ver Farmacocinética).

La administración concomitante de 0,5 mg/día de dutasterida durante 3 semanas con warfarina, no alteró la farmacocinética en estado estacionario de los isómeros S o P de warfarina ni el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina (ver Farmacocinética).

Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio

Se observa una disminución en los niveles de PSA (antígeno prostático específico) de un 20% al mes de iniciado el tratamiento con dutasterida. Luego del sexto mes los niveles de PSA se estabilizan en un valor cercano al 50% del valor pre tratamiento.

Se describe un 17,9% de aumento de testosterona y un 12,4% de TSH a las 52 semanas de tratamiento.

Función reproductiva

No se producen cambios en la concentración espermática, ni en la motilidad o morfología de los espermatozoides.

Existe una disminución del volumen de eyaculación, pero dentro de los valores normales.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis: Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración con ratones B6C3F1 con dosis de 3, 35, 250 y 500 mg/kg/día en los machos y 3, 35 y 250 mg/kg/día en las hembras. Se observó un aumento en la incidencia de adenomas hepatocelulares benignos con dosis de 250 mg/kg/día (290 veces mayor a la dosis máxima recomendada en humanos - dosis diaria de 0,5 mg) solo en las hembras. Se detectaron 2 de los 3 principales metabolitos humanos en los ratones. La exposición a estos metabolitos en los ratones fue menor que en los humanos o no pudo detectarse.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración con ratas Han Wistar, con dosis de 1,5 -

