RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duagen 0,5 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 0,5 mg de dutasterida.

Excipiente com efeito conhecido
Cada cápsula contém lecitina (que pode conter óleo de soja).
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.
As cápsulas são opacas, amarelas, oblongas, de gelatina mole marcadas com GX CE2.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de sintomas moderados a graves da hiperplasia benigna da próstata (HBP).

Redução do risco de retenção urinária aguda (RUA) e cirurgia em doentes com sintomas de HBP moderados a graves.

Para informação acerca dos efeitos do tratamento e populações de doentes estudados nos ensaios clínicos, ver secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Duagen pode ser administrado isolado ou em associação ao bloqueador alfa tansulosina (0,4 mg) (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

Adultos (incluindo idosos)

A dose recomendada de Duagen é de uma cápsula (0,5 mg) por via oral uma vez por dia. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras e não deverão ser mastigadas ou abertas, sendo que o contacto com o conteúdo da cápsula poderá provocar irritação da mucosa orofaríngea. As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos. Apesar de poder

ser observada melhoria numa fase precoce, poderão decorrer até 6 meses para que a resposta ao tratamento seja alcançada. Não é necessário ajuste posológico em idosos.

Compromisso renal

Não foi estudado o efeito do compromisso renal na farmacocinética da dutasterida. Não é sugerido ajuste posológico para doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não foi estudado o efeito do compromisso hepático na farmacocinética da dutasterida, pelo que deve ser tomada precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.4 e secção 5.2). A dutasterida está contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

4.3 Contraindicações

Duagen está contraindicado em:
- mulheres, crianças e adolescentes (ver secção 4.6).
- doentes com hipersensibilidade à dutasterida, a outros inibidores da 5-alfa redutase, à soja, ao amendoim ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- doentes com compromisso hepático grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A terapêutica de associação deverá ser prescrita após avaliação cuidadosa da relação benefício/risco devido ao potencial aumento do risco de acontecimentos adversos (incluindo insuficiência cardíaca) e após considerar as opções terapêuticas alternativas, incluindo monoterapias (ver secção 4.2).

Cancro da próstata e tumores de alto grau

O estudo REDUCE, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 4 anos, investigou o efeito de 0,5 mg de dutasterida por dia em doentes com alto risco para cancro da próstata (incluindo homens com idades compreendidas entre os 50 e os 75 anos com níveis de PSA de 2,5 a 10 ng/ml e uma biópsia à próstata negativa 6 meses antes da inclusão no estudo) em comparação com placebo. Os resultados deste estudo revelaram uma maior incidência de cancros da próstata de Gleason 8 – 10 em homens tratados com dutasterida (n=29, 0,9%) em comparação com placebo (n=19, 0,6%). A relação entre dutasterida e os cancros da próstata de Gleason 8 – 10 não é clara. Assim, os homens que tomam Duagen devem ser avaliados regularmente para o cancro da próstata (ver secção 5.1).

Antigénio específico da próstata (PSA)

A concentração sérica do antigénio específico da próstata (PSA) é um componente importante na deteção do cancro da próstata. Duagen provoca uma diminuição de aproximadamente 50% na média dos níveis séricos de PSA após 6 meses de tratamento.

Os doentes que tomam Duagen devem ter novos valores basais estabelecidos para PSA após 6 meses de tratamento com Duagen. Recomenda-se a monitorização regular dos valores de PSA a partir daqui. Qualquer aumento confirmado do menor nível de PSA enquanto sob tratamento com Duagen, pode sinalizar a presença de cancro da próstata ou de não adesão à terapêutica com Duagen e deve ser cuidadosamente avaliado, mesmo que esses valores estejam ainda dentro do intervalo normal para os homens que não tomam inibidor da 5-alfa redutase (ver secção 5.1). Ao interpretar um valor de PSA de um doente a tomar Duagen, devem comparar-se os valores anteriores de PSA.

O tratamento com Duagen não interfere com a utilização do PSA como uma ferramenta de auxílio no diagnóstico do cancro da próstata após se estabelecerem novos valores basais.

Os níveis séricos de PSA total voltam aos valores basais até 6 meses após interrupção da terapêutica. A relação entre os níveis de PSA livre e total mantém-se constante mesmo sob a influência de Duagen. Se o médico preferir usar a percentagem de PSA livre como auxiliar da deteção do cancro da próstata em indivíduos em tratamento com Duagen, não será necessário um ajuste dos valores.

Antes de iniciar a terapêutica com Duagen e depois periodicamente, deverá ser efetuado o toque retal bem como outras avaliações do cancro da próstata em doentes.

Acontecimentos adversos cardiovasculares

Em dois estudos clínicos de 4 anos, a incidência de insuficiência cardíaca (termo composto de acontecimentos notificados, principalmente insuficiência cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva) foi ligeiramente mais elevada entre os indivíduos a tomar Duagen e bloqueador-alfa, principalmente tansulosina, do que entre indivíduos que não tomaram a associação. Contudo, a incidência de insuficiência cardíaca nestes ensaios foi mais baixa em todos os grupos tratados ativamente em comparação com o grupo placebo, e outros dados disponíveis para a dutasterida ou para os bloqueadores alfa não corroboram uma conclusão sobre os riscos cardiovasculares aumentados (ver secção 5.1).

Neoplasia da mama

Existem notificações raras de cancro da mama masculino reportado em homens a tomar dutasterida em ensaios clínicos e durante o período pós-comercialização. Contudo, os estudos epidemiológicos não demonstraram um aumento no risco de desenvolvimento de cancro da mama masculino com a utilização de inibidores da 5-alfa redutase (ver secção 5.1). Os médicos devem aconselhar os seus doentes a comunicar imediatamente qualquer alteração no seu tecido mamário, tais como nódulos ou corrimento mamilar.

Cápsulas danificadas

A dutasterida é absorvida pela pele, pelo que mulheres, crianças e adolescentes devem evitar o contacto com cápsulas danificadas que libertem o seu conteúdo (ver secção 4.6). Se existir contacto com cápsulas danificadas, a área de contacto deverá ser imediatamente lavada com água e sabão.

Compromisso hepático

A dutasterida não foi estudada em doentes com doença hepática. A administração de dutasterida a doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado deverá ser efetuada com precaução (ver secção 4.2, secção 4.3 e secção 5.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Para informação acerca da diminuição dos níveis séricos de PSA durante o tratamento com dutasterida e orientação no que respeita à deteção do cancro da próstata, ver secção 4.4.

Efeitos de outros fármacos na farmacocinética da dutasterida

Uso concomitante com inibidores do CYP3A4 e/ou da glicoproteína P:

A dutasterida é eliminada principalmente por via metabólica. Estudos in vitro indicam que o seu metabolismo é catalisado pelo CYP3A4 e CYP3A5. Não foram efetuados estudos de interação com inibidores potentes do CYP3A4. No entanto, num estudo farmacocinético na população, as concentrações séricas de dutasterida foram em média 1,6 a 1,8 vezes superiores, respetivamente, num pequeno número de doentes tratados concomitantemente com verapamilo ou diltiazem (inibidores moderados do CYP3A4 e inibidores da glicoproteína P) do que em outros doentes.

A associação a longo prazo da dutasterida com fármacos inibidores potentes da enzima CYP3A4 (i.e. ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, cetoconazol por via oral) poderá aumentar as concentrações séricas da dutasterida. Não é provável uma maior inibição da 5-alfa redutase com a exposição elevada à dutasterida. No entanto, poder-se-á considerar uma diminuição da frequência de administração da dutasterida se forem observados efeitos adversos. Deverá ter-se em consideração que, em caso de inibição enzimática, o já longo tempo de semivida poderá ser prolongado e demorar mais de 6 meses de terapêutica até que se atinja um novo estado estacionário.

A administração de 12 g de colestiramina uma hora depois de uma dose única de 5 mg de dutasterida não afetou a farmacocinética da dutasterida.

Efeitos da dutasterida na farmacocinética de outros fármacos

A dutasterida não tem efeito na farmacocinética da varfarina ou digoxina. Isto indica que a dutasterida não inibe nem induz o CYP2C9 ou o transportador glicoproteína P. Estudos de interação in vitro indicam que a dutasterida não inibe as enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4.

Num pequeno estudo (N=24) de duas semanas de duração em indivíduos saudáveis, a dutasterida (0,5 mg diários) não teve qualquer efeito sobre a farmacocinética da tansulosina ou terazosina. Não houve também qualquer indicação de interação farmacodinâmica neste estudo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Duagen está contraindicado em mulheres.

Gravidez

Como com outros inibidores da 5-alfa redutase, a dutasterida inibe a conversão da testosterona em dihidrotestosterona e pode, se for administrada a mulheres grávidas de um feto do sexo masculino, inibir o desenvolvimento da genitália externa do feto (ver secção 4.4). Foram recolhidas pequenas quantidades de dutasterida do sémen de indivíduos tratados com 0,5 mg de Duagen por dia. Desconhece-se se o feto masculino pode ser adversamente afetado se a sua mãe estiver exposta ao sémen de um doente sob tratamento com dutasterida (o risco é maior durante as primeiras 16 semanas de gravidez).

Como com todos os inibidores da 5-alfa redutase, quando a parceira de um doente esteja ou potencialmente possa estar grávida, recomenda-se que o doente evite a exposição da sua parceira ao sémen, pela utilização de preservativo.

Para informação sobre dados pré-clínicos, ver secção 5.3.

Amamentação

Não se sabe se a dutasterida é excretada no leite humano.

Fertilidade

Foram notificados efeitos da dutasterida nas características do sémen (redução na contagem total de esperma, volume do ejaculado e motilidade do esperma) em indivíduos saudáveis (ver secção 5.1). Não se pode excluir a possibilidade de redução da fertilidade masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base nas propriedades farmacodinâmicas da dutasterida, não se espera que o tratamento com a dutasterida interfira com a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

DUAGEN EM MONOTERAPIA

Aproximadamente 19 % dos 2167 doentes tratados com dutasterida nos ensaios clínicos de Fase III, com duração de 2 anos e controlados com placebo, desenvolveram efeitos indesejáveis durante o primeiro ano de tratamento. Na sua maioria, os efeitos foram ligeiros a moderados e ocorreram no sistema reprodutor. Não se observou alteração do perfil de acontecimentos indesejáveis durante 2 anos adicionais de estudos de extensão abertos.

A seguinte tabela apresenta as reações adversas de ensaios clínicos controlados e pós-comercialização. Os acontecimentos adversos dos ensaios clínicos foram relacionados com o fármaco e avaliados pelo investigador (com incidência maior ou igual a 1%) e foram notificadas com uma incidência maior nos doentes tratados com dutasterida comparativamente ao placebo, durante o primeiro ano de tratamento. Os efeitos adversos do período pós-comercialização foram identificados a partir de notificações espontâneas durante esse período; por isso a incidência real é desconhecida:

Muito frequentes (≥1/10); Frequentes (≥1/100, <1/10); Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); Raros (≥1/10.000, <1/1.000); Muito raros (<1/10.000); desconhecido (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Incidência baseada nos dados dos ensaios clínicos	
		Incidência durante o 1º ano de tratamento (n=2167)	Incidência durante o 2º ano de tratamento (n=1744)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Impotência*	6,0%	1,7%
	Libido alterada (diminuída)	3,7%	0,6%
	Perturbação da ejaculação*^	1,8%	0,5%
	Doenças da mama+	1,3%	1,3%
Doenças do sistema imunitário	Reações alérgicas incluindo erupção cutânea, prurido, urticária, edema localizado e angioedema	Incidência estimada a partir dos dados do período de pós-comercialização	
		Desconhecido	

Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia (perda primária de pilosidade), hipertricose	Pouco frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor e tumefação testicular	Desconhecido

* Estes acontecimentos adversos sexuais estão associados à terapêutica com dutasterida (incluindo monoterapia e combinação com tansulosina). Estes acontecimentos adversos podem persistir após a suspensão do tratamento. O papel da dutasterida nesta persistência é desconhecido.
-^ Inclui a redução do volume de sémen.
+ Inclui hipersensibilidade dolorosa da mama e aumento de volume da mama.

DUAGEN EM ASSOCIAÇÃO AO BLOQUEADOR ALFA TANSULOSINA

Os dados do estudo CombAT de 4 anos, que comparam a dutasterida 0,5 mg (n=1623) e a tansulosina 0,4 mg (n=1611) uma vez por dia em monoterapia e em associação (n=1610), mostraram que a incidência de qualquer acontecimento adverso relacionado com o fármaco e avaliado pelo investigador, durante o primeiro, segundo, terceiro e quarto anos de tratamento foi, respetivamente, de 22%, 6%, 4% e 2% para a terapêutica de associação dutasterida/tansulosina, 15%, 6%, 3% e 2% para a monoterapia com dutasterida e 13%, 5%, 2% e 2% para a monoterapia com tansulosina. A maior incidência de acontecimentos adversos no grupo da terapêutica de associação no primeiro ano de tratamento, deveu-se à maior incidência de doenças dos órgãos genitais, especificamente perturbações da ejaculação observadas neste grupo.

Os seguintes acontecimentos adversos, relacionados com o fármaco e avaliados pelo investigador, no Estudo CombAT, foram notificados com uma incidência maior ou igual a 1% durante o primeiro ano de tratamento; a incidência destes acontecimentos durante os quatro anos de tratamento é referida na tabela seguinte:

Classe de sistemas de órgãos	Reação Adversa	Incidência durante o período de tratamento			
		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4
	Associação^a (n) Dutasterida Tansulosina	(n=1610) (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1325) (n=1281)	(n=1200) (n=1200) (n=1112)
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Associação^a Dutasterida Tansulosina	 1,4% 0,7% 1,3%	 0,1% 0,1% 0,4%	 <0,1% <0,1% <0,1%	 0,2% <0,1% 0%
Cardiopatias	Insuficiência cardíaca (termo composto^b) Associação^a Dutasterida Tansulosina	 0,2% <0,1% 0,1%	 0,4% 0,1% <0,1%	 0,2% <0,1% 0,4%	 0,2% 0% 0,2%
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Impotência^c Associação^a Dutasterida Tansulosina	 6,3% 5,1% 3,3%	 1,8% 1,6% 1,0%	 0,9% 0,6% 0,6%	 0,4% 0,3% 1,1%
	Libido alterada (diminuída)^c Associação^a Dutasterida Tansulosina	 5,3% 3,8% 2,5%	 0,8% 1,0% 0,7%	 0,2% 0,2% 0,2%	 0% 0% <0,1%
	Perturbações da ejaculação^c Associação^a Dutasterida Tansulosina	 9,0% 1,5% 2,7%	 1,0% 0,5% 0,5%	 0,5% 0,2% 0,2%	 <0,1% 0,3% 0,3%
	Doenças da mama^d Associação^a Dutasterida Tansulosina	 2,1% 1,7% 0,8%	 0,8% 1,2% 0,4%	 0,9% 0,5% 0,2%	 0,6% 0,7% 0%

^a Associação = dutasterida 0,5 mg uma vez por dia e tansulosina 0,4 mg uma vez por dia.
^b O termo composto de insuficiência cardíaca é formado por insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca, insuficiência do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogénico, insuficiência aguda do ventrículo esquerdo, insuficiência do ventrículo direito, insuficiência aguda do ventrículo direito, insuficiência ventricular, insuficiência cardiopulmonar, cardiomiopatia congestiva.
^c Estes acontecimentos adversos sexuais estão associados à terapêutica com dutasterida (incluindo monoterapia e combinação com tansulosina). Estes

acontecimentos adversos podem persistir após a suspensão do tratamento. O papel da dutasterida nesta persistência é desconhecido.
^d Inclui hipersensibilidade dolorosa da mama e aumento do volume da mama.
^ Inclui redução do volume de sémen.

OUTROS DADOS

O estudo REDUCE revelou uma maior incidência de cancro da próstata Gleason 8-10 em homens tratados com dutasterida em comparação com placebo (ver secções 4.4 e 5.1). Não foi estabelecido se o efeito da dutasterida para reduzir o volume da próstata ou fatores associados ao estudo, afetaram os resultados deste estudo.

Nos ensaios clínicos e na utilização no período de pós-comercialização foi notificado: cancro da mama nos homens (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED,I.P.:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Fax: +351 21 798 73 97
Sítio da internet: http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em estudos realizados com Duagen em voluntários, foram administradas durante 7 dias, doses únicas diárias de dutasterida até 40 mg/dia (80 vezes superior à dose terapêutica) sem preocupações de segurança significativas. Em estudos clínicos, foram administradas doses de 5 mg por dia durante 6 meses sem que se tenham observado efeitos adversos adicionais aos observados com doses terapêuticas de 0,5 mg. Não existe antídoto específico para Duagen, pelo que se existirem suspeitas de sobredosagem, deverá ser empregue tratamento sintomático de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 7.4.2.1 Aparelho geniturinário. Outros medicamentos usados em disfunções geniturinárias. Medicamentos usados nas perturbações da micção. Medicamentos usados na retenção urinária, inibidores da 5-alfa redutase da testosterona, código ATC: G04C B02.

A dutasterida reduz os níveis circulantes de dihidrotestosterona (DHT) por inibição de ambos os tipos 1 e 2, das isoenzimas da 5-alfa redutase, responsáveis pela conversão da testosterona em DHT.

DUAGEN EM MONOTERAPIA

Efeitos na DHT/Testosterona:

O efeito de doses diárias de Duagen na redução da DHT é dose-dependente e é observado em 1 a 2 semanas (85% e 90% de redução, respetivamente).
Em doentes com HBP tratados com 0,5 mg/dia de dutasterida, a diminuição média da DHT sérica foi de 94% em um ano e 93% em 2 anos e o aumento médio da testosterona sérica foi de 19% em ambos, 1º e 2º ano.

Efeito no volume prostático:

Foram detetadas reduções significativas no volume prostático cerca de um mês após início do tratamento, tendo as reduções continuado até ao 24º mês ($p<0,001$). Duagen levou a uma redução média do volume total prostático de 23,6% (de 54,9 ml de volume basal até 42,1 ml) no 12º mês, comparativamente a uma redução média de 0,5% (de 54,0 ml a 53,7 ml) no grupo placebo. Ocorreram também reduções significativas ($p<0,001$) no volume da zona de transição prostática desde o primeiro até ao 24º mês, com uma redução média do volume da zona de transição prostática de 17,8% (de 26,8 ml de valor basal até 21,4 ml) no grupo tratado com Duagen, comparativamente a um aumento médio de 7,9% (de 26,8 ml a 27,5 ml) no grupo placebo ao 12º mês. A redução do volume prostático observada durante os primeiros 2 anos de tratamento em dupla ocultação, foi mantida durante os 2 anos adicionais de estudos de extensão abertos. A redução do tamanho da próstata conduz à melhoria dos sintomas e à diminuição do risco de RUA e de cirurgia relacionada com a HBP.

Eficácia e segurança clínicas
Foram avaliadas doses de 0,5 mg/dia de Duagen ou placebo em 4325 indivíduos masculinos com sintomas moderados a graves de HBP, com próstatas ≥ 30 ml e um valor de PSA entre 1,5-10 ng/ml em três estudos de eficácia primária com a duração de 2 anos, multicêntricos, multinacionais, controlados com placebo e em dupla ocultação. Os estudos continuaram com uma extensão aberta até aos 4 anos com todos os doentes que permaneceram no estudo tratados com a mesma dose de dutasterida de 0,5 mg. 37% dos doentes que inicialmente tomaram placebo e 40% dos doentes que tomaram dutasterida permaneceram no estudo ao fim de 4 anos. A maioria (71%) dos 2340 indivíduos incluídos nos estudos de extensão abertos, completaram os 2 anos adicionais de tratamento aberto.

Os parâmetros de eficácia clínica mais importantes foram o Índice de Sintomas da Associação Americana de Urologia (AUA-SI), o fluxo urinário máximo (Qmáx) e a incidência de retenção urinária aguda e cirurgia relacionada com a HBP.

O AUA-SI é um questionário de sete itens sobre sintomas relacionados com a HBP, com uma pontuação máxima de 35 pontos. No início dos estudos a pontuação média foi de aproximadamente 17 pontos. Após seis meses, um e dois anos de tratamento, o grupo placebo teve uma melhoria média de 2,5, 2,5 e 2,3 pontos respetivamente, enquanto o grupo tratado com Duagen melhorou 3,2, 3,8 e 4,5 pontos respetivamente. As diferenças entre os grupos foram estatisticamente significativas. A melhoria no AUA-SI, observada durante os primeiros 2 anos de tratamento em dupla ocultação, foi mantida durante os 2 anos adicionais dos estudos de extensão abertos.

Qmáx (Fluxo Urinário Máximo)

O valor basal médio de Qmáx para os estudos foi de, aproximadamente 10 ml/seg. (Qmáx normal ≥15 ml/seg.). Após um e dois anos de tratamento, o fluxo no grupo placebo melhorou, respetivamente em 0,8 e 0,9 ml/seg. e 1,7 e 2,0 ml/seg. no grupo Duagen. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa desde o mês 1 até ao mês 24. O aumento do fluxo urinário máximo, observado durante os primeiros 2 anos de tratamento em dupla ocultação, foi mantido durante os 2 anos adicionais dos estudos de extensão abertos.

Retenção Urinária Aguda (RUA) e Intervenção Cirúrgica

Após dois anos de tratamento, a incidência de RUA foi de 4,2% no grupo placebo contra 1,8% no grupo Duagen (57% de redução de risco). Esta diferença é estatisticamente significativa e indica que 42 doentes (IC 95% 30-73) necessitam de ser tratados durante dois anos para se evitar um caso de RUA.

A incidência de intervenções cirúrgicas relacionadas com HBP após dois anos foi de 4,1% no grupo placebo e de 2,2% no grupo tratado com Duagen (48% de redução do risco). Esta diferença é estatisticamente significativa e indica que 51 doentes (IC 95% 33-109) necessitam de ser tratados durante dois anos para evitar uma intervenção cirúrgica.

Distribuição capilar

O efeito da dutasterida na distribuição capilar não foi formalmente estudado durante o programa de Fase III, no entanto, os inibidores da 5-alfa redutase poderão reduzir a perda de cabelo e induzir o crescimento capilar em indivíduos com padrão masculino de perda de cabelo (alopecia androgenética masculina).

Função da Tiroide

A função da tiroide foi avaliada num estudo de um ano em indivíduos saudáveis. Os níveis de tiroxina livre mantiveram-se estáveis durante o tratamento com dutasterida mas os níveis de TSH estiveram ligeiramente aumentados (em 0,4 mcUI/ml) comparativamente a placebo no final de um ano de tratamento. No entanto, como os níveis de TSH eram variáveis, os valores médios de TSH (1,4-1,9mcUI/ml) permaneceram dentro dos limites normais (0,5-5/6 mcUI/ml), os níveis de tiroxina livre permaneceram estáveis dentro dos valores normais e semelhantes entre o grupo placebo e o tratado com dutasterida, as variações da TSH não foram consideradas clinicamente significativas. Em todos os estudos clínicos não houve evidência de que a dutasterida afetasse o funcionamento da tiroide.

Neoplasia da mama

Nos ensaios clínicos de 2 anos, correspondendo a 3374 doentes anos de exposição à dutasterida e na altura do registo para a extensão de 2 anos em ensaio aberto foram notificados 2 casos de cancro da mama masculino em doentes tratados com dutasterida e um caso num doente que recebeu placebo. No estudo clínico CombAT 4 anos e no estudo REDUCE, correspondendo a 17.489 doentes anos de exposição à dutasterida e 5027 doentes anos de exposição à associação dutasterida e tansulosina, não foram notificados casos de cancro da mama, em nenhum dos grupos de tratamento.

Dois estudos epidemiológicos, de controlo de caso, um realizado numa base de dados de cuidados de saúde dos EUA (n=339 casos de cancro da mama e n=6.780 controlos) e outro numa base de dados de cuidados de saúde do Reino Unido (n=398 casos de cancro da mama e n=3.930 controlos), mostraram que não existiu aumento no risco de desenvolvimento de cancro da mama masculino com a utilização de inibidores da 5-alfa redutase (ver secção 4.4). Resultados do primeiro estudo não identificaram uma associação positiva para o cancro da mama masculino (risco relativo para ≥ 1 ano de utilização antes do diagnóstico de cancro da mama em comparação com < 1 ano de utilização: 0,70: IC 95% 0,34, 1,45). No segundo estudo, o rácio de probabilidade estimado para o cancro da mama associado com a utilização de inibidores da 5-alfa redutase comparado com a não-utilização foi de 1,08: IC 95% 0,62, 1,87).

A relação causal entre a ocorrência de cancro da mama nos homens e o uso prolongado de dutasterida não foi estabelecida.

Efeitos na fertilidade masculina

Os efeitos de 0,5 mg de dutasterida/dia nas características do sémen foram avaliados em voluntários saudáveis com idades compreendidas entre os 18 e os 52 anos (n=27 dutasterida, n=23 placebo) durante 52 semanas de tratamento e 24 semanas de seguimento pós-tratamento. Às 52 semanas, a redução percentual média desde os valores basais na contagem total de esperma, volume do ejaculado e motilidade do esperma foi de 23%, 26% e 18%, respetivamente, no grupo da dutasterida, quando ajustado às alterações desde os valores basais no grupo placebo. A concentração e morfologia espermáticas não foram afetadas. Após 24 semanas de seguimento, a

alteração percentual média na contagem total de esperma no grupo da dutasterida permaneceu 23% inferior ao valor basal. Enquanto os valores médios para todos os valores do sémen, em todos os pontos temporais, permaneceram dentro dos valores normais e não cumpriram os critérios pré-definidos para alteração clínica significativa (30%), dois indivíduos no grupo dutasterida apresentaram reduções na contagem de esperma superiores a 90% do valor basal às 52 semanas, com recuperação parcial às 24 semanas de seguimento. Não se pode excluir a possibilidade de redução da fertilidade masculina.

DUAGEN EM ASSOCIAÇÃO COM O BLOQUEADOR ALFA TANSULOSINA

Duagen 0,5 mg/dia (n=1.623), tansulosina 0,4 mg/dia (n=1.611) ou a associação de Duagen 0,5 mg e tansulosina 0,4 mg (n=1.610) foram avaliadas em indivíduos com sintomas moderados a graves de HBP com próstatas ≥30 ml e valores de PSA dentro do intervalo 1,5 - 10 ng/ml num estudo multicêntrico, multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupo paralelo (o estudo CombAT). Aproximadamente 53% dos indivíduos tinham sido previamente expostos a um tratamento com inibidores da 5-alfa redutase ou com bloqueadores alfa. O objetivo de eficácia primário durante os primeiros 2 anos de tratamento foi a alteração na International Prostate Symptom Score (IPSS), um questionário de 8 itens, baseado na AUA-SI com uma questão adicional sobre qualidade de vida.
Os objetivos de eficácia secundários aos 2 anos incluíram o fluxo urinário máximo (Qmáx) e o volume da próstata. A associação atingiu significância no IPSS ao Mês 3 comparativamente a Duagen e ao Mês 9 comparativamente à tansulosina. Para o Qmáx a associação atingiu significância ao Mês 6 comparativamente a ambos Duagen e tansulosina.

O objetivo de eficácia primário aos 4 anos de tratamento foi o momento em que surgiu o primeiro evento de RUA ou de cirurgia relacionada com a HBP. Após 4 anos de tratamento, a terapêutica de associação reduziu com significado estatístico o risco de RUA ou de cirurgia relacionada com a HBP (65,8% de redução no risco p<0,001 [IC 95%, 54,7% a 74,1%]) comparativamente à monoterapia com tansulosina. A incidência de RUA ou cirurgia relacionada com a HBP no Ano 4 foi de 4,2% para a terapêutica de associação e de 11,9% para a tansulosina (p<0,001). Comparativamente à monoterapia com Duagen, a associação terapêutica reduziu o risco de RUA ou de cirurgia relacionada com a HBP em 19,6% (p=0,18 [IC 95% - 10,9% a 41,7%]). A incidência de RUA ou de cirurgia relacionada com a HBP no Ano 4 foi de 4,2% para a associação terapêutica e 5,2% para Duagen.

Os objetivos de eficácia secundários após 4 anos de tratamento incluíram tempo de progressão clínica (definido como parte de: deterioração IPSS em ≥ 4 pontos, acontecimentos de RUA relacionados com HBP, incontinência, infeção das vias urinárias (IVU), e compromisso renal) alterado no International Prostate Symptom Score (IPSS), fluxo urinário máximo (Qmáx) e volume da próstata. São referidos de seguida os resultados de 4 anos de tratamento:

Parâmetro	Ponto temporal	Associação	Duagen	Tansulosina
RUA ou cirurgia relacionada com a HBP (%)	Incidência ao Mês 48	4,2	5,2	11,9^a
Progressão clínica* (%)	Mês 48	12,6	17,8^b	21,5^a
IPSS (unidades)	[Valor basal] Mês 48 (Alteração a partir do valor basal)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3^b	[16,4] -3,8^a
Qmáx (ml/seg)	[Valor basal] Mês 48 (Alteração a partir do valor basal)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7^a
Volume da próstata (ml)	[Valor basal] Mês 48 (% de Alteração a partir do valor basal)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6^a
Volume da zona de transição prostática (ml) #	[Valor basal] Mês 48 (% Alteração a partir do valor basal)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2^a
Índice de impacto da HBP (BII) (unidades)	[Valor basal] Mês 48 (Alteração a partir do valor basal)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8^b	[5,3] -1,2^a
IPSS Questão 8 (Estado de Saúde relacionado com a HBP) (unidades)	[Valor basal] Mês 48 (Alteração a partir do valor basal)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3^b	[3,6] -1,1^a

Os valores basais são valores médios e as alterações ao valor basal são alterações médias ajustadas.
*A progressão clínica foi definida como parte de: deterioração IPSS ≥ 4 pontos, acontecimentos de RUA relacionados com HBP, incontinência, IVU e compromisso renal.
Medido em locais selecionados (13% dos doentes aleatorizados)
^a. Associação atingiu significância (p<0,001) versus tansulosina ao Mês 48
^b. Associação atingiu significância (p<0,001) versus Duagen ao Mês 48

Acontecimentos adversos cardiovasculares
Num estudo da HBP a 4 anos com Duagen em associação à tansulosina em 4844 homens (o estudo CombAT), a incidência do termo composto insuficiência cardíaca no grupo da associação (14/1610, 0,9%) foi mais elevada do que em qualquer grupo de monoterapia: Duagen, (4/1623, 0,2%) e tansulosina, (10/1611, 0,6%).

Num outro estudo a 4 anos em 8231 homens com idades entre os 50 a 75 anos, com biópsia prévia negativa para o cancro da próstata e valores basais de PSA entre 2,5 ng/ml e 10,0 ng/ml no caso de homens de 50 a 60 anos de idade, ou 3 ng/ml e 10,0

ng/ml no caso de homens com mais de 60 anos de idade (o estudo REDUCE), houve uma maior incidência do termo composto insuficiência cardíaca nos indivíduos que tomaram Duagen 0,5 mg uma vez por dia (30/4105, 0,7%) em comparação com os indivíduos que tomaram placebo (16/4126, 0,4%). A análise post-hoc do estudo mostrou uma maior incidência do termo composto insuficiência cardíaca nos indivíduos a tomar Duagen e um bloqueador alfa concomitantemente (12/1152, 1,0%), em comparação com os indivíduos a tomar Duagen e sem bloqueador alfa (18/2953, 0,6%), placebo e um bloqueador alfa (1/1399, <0,1%), ou placebo e sem bloqueador alfa (15/2727, 0,6%). (ver secção 4.4).

Numa meta-análise de 12 estudos clínicos aleatorizados, controlados com comparador ou com placebo (n=18.802) que avaliaram os riscos de desenvolver acontecimentos adversos cardiovasculares da utilização de dutasterida (em comparação com os controlos), não foi encontrado nenhum aumento significativo estatisticamente consistente no risco de insuficiência cardíaca (RR 1,05; IC 95% 0,71, 1,57), enfarte agudo do miocárdio (RR 1,00; IC 95% 0,77, 1,30) ou acidente vascular cerebral (RR 1,20; IC 95% 0,88, 1,64).

Cancro da próstata e tumores de grau elevado
Numa comparação a 4 anos de placebo e Duagen em 8231 homens com idades entre os 50 a 75 anos, com biópsia prévia negativa para o cancro da próstata e valores basais de PSA entre 2,5 ng/ml e 10,0 ng/ml no caso de homens de 50 a 60 anos de idade, ou 3 ng/ml e 10,0 ng/ml no caso de homens com mais de 60 anos de idade (o estudo REDUCE), 6.706 indivíduos tinham na biópsia por aspiração de próstata (principal protocolo exigido) os dados disponíveis para determinação da pontuação Gleason. Diagnosticaram-se 1517 indivíduos com cancro da próstata. A maioria dos cancros da próstata biópsia-detetáveis em ambos os grupos de tratamento foi diagnosticada como de baixo grau (Gleason 5-6, 70%).

Houve uma maior incidência de cancros da próstata Gleason 8-10 no grupo de Duagen (n=29, 0,9%) em comparação com o grupo placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). Nos anos 1-2, o número de indivíduos com cancro Gleason 8-10 foi semelhante no grupo do Duagen (n=17, 0,5%) e no grupo placebo (n=18, 0,5%). Nos anos 3-4, foram diagnosticados mais cancros Gleason 8-10 no grupo de Duagen (n=12, 0,5%) do que no grupo placebo (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Não existem dados disponíveis sobre o efeito de Duagen para além de 4 anos em homens com risco de cancro da próstata. A percentagem de indivíduos diagnosticados com cancro Gleason 8-10 foi consistente ao longo dos períodos de tempo do estudo (Anos 1-2 e Anos 3-4) no grupo de Duagen (0,5% em cada período de tempo), enquanto que no grupo placebo, a percentagem de indivíduos diagnosticados com cancro Gleason 8-10 foi menor durante os 3-4 anos do que nos anos 1-2 (< 0,1% versus 0,5%, respetivamente) (ver secção 4.4). Não houve diferença na incidência de cancro Gleason 7-10 (p=0,81).

O estudo de acompanhamento adicional de 2 anos do ensaio REDUCE não identificou quaisquer casos novos de cancro da próstata de Gleason 8 – 10.

Num estudo da HBP a 4 anos (CombAT), cujo protocolo não exigia biópsias e todos os diagnósticos de cancro da próstata foram baseados em biópsias justificadas, as taxas de cancro Gleason 8-10 foram (n=8, 0,5%) para Duagen, (n=11, 0,7%) para a tansulosina e (n=5, 0,3%) para a terapêutica de associação.

Quatro estudos epidemiológicos diferentes baseados na população (dois dos quais se basearam numa população total de 174.895, um numa população de 13.892 e um numa população de 38.058) mostraram que a utilização de inibidores da 5-alfa redutase não está associada à ocorrência de cancro da próstata de alto grau, ou ao cancro da próstata ou à mortalidade em geral.

A relação entre o Duagen e o cancro da próstata de grau elevado não é clara.

Efeitos na função sexual:

Os efeitos da associação fixa de dutasterida-tansulosina na função sexual foram avaliados num estudo de dupla ocultação e controlado por placebo, em homens sexualmente ativos com HBP (n= 243 dutasterida-tansulosina, n=246 placebo). Observou-se uma maior redução (agravamento) estatísticamente significativa ($p<0,001$) no Questionário de Saúde Sexual Masculina (QSSM) aos 12 meses no grupo com a associação. A redução estava principalmente relacionada com o agravamento da ejaculação e da satisfação em geral do que com a ereção. Estes efeitos não afetaram a perceção dos participantes do estudo relativamente à associação, que foi avaliado com maior satisfação estatísticamente significativa ao longo dos 12 meses, comparativamente ao placebo ($p<0,05$). Neste estudo, os eventos sexuais adversos ocorreram durante os 12 meses de tratamento e, aproximadamente, metade deles foram resolvidos dentro de 6 meses após o tratamento.

A associação dutasterida-tansulosina e a dutasterida em monoterapia são conhecidas por causar efeitos adversos na função sexual (ver secção 4.8).

Como verificado noutros ensaios clínicos, incluindo CombAT e REDUCE, a incidência de efeitos adversos relacionados com a função sexual diminui ao longo do tempo com a continuação da terapêutica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O tempo necessário para atingir o pico de concentração sérica após administração oral de uma dose única de 0,5 mg de dutasterida é de 1 a 3 horas. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 60%. A biodisponibilidade da dutasterida não é afetada pelos alimentos.

Distribuição

A dutasterida tem um grande volume de distribuição (300 a 500 l) e uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (>99,5%). Após administração diária, as concentrações séricas da dutasterida atingem 65% do estado estacionário após 1 mês e aproximadamente 90% após 3 meses.
As concentrações séricas em estado estacionário (Css) de aproximadamente 40 ng/ml são atingidas após 6 meses de tratamento com doses diárias de 0,5 mg. A distribuição da dutasterida do soro para o sémen é em média de 11,5%.

Biotransformação
A dutasterida é extensamente metabolizada in vivo. A dutasterida é metabolizada in vitro pelo citocromo P450 3A4 e 3A5 em três metabolitos monohidroxilados e um metabolito dihidroxilado.

Após administração oral de 0,5 mg/dia de dutasterida até ao estado estacionário, 1,0% a 15,4% (5,4% de valor médio) da dose administrada é excretada como dutasterida inalterada nas fezes. O restante é excretado nas fezes na forma de 4 metabolitos principais, compreendendo cada um 39%, 21%, 7% e 7% de material relacionado com o fármaco e 6 metabolitos secundários (menos de 5% cada). Apenas vestígios de dutasterida inalterada (menos de 0,1% da dose) são detetados na urina humana.

Eliminação

A eliminação da dutasterida é dose dependente e o processo pode ser descrito por duas vias de eliminação paralelas, uma saturável a concentrações clínicas significativas e a outra não saturável.
A concentrações séricas baixas (menores que 3 ng/ml), a dutasterida é rapidamente eliminada por ambas as vias de eliminação, dose dependente e dose independente. Doses únicas ≤ 5 mg apresentaram uma eliminação rápida e um tempo de semivida curto de 3 a 9 dias.

A concentrações terapêuticas, após administração repetida de 0,5 mg/dia, a via de eliminação linear mais lenta é a dominante e o tempo de semivida é de aproximadamente 3 a 5 semanas.

Idosos

As propriedades farmacocinéticas da dutasterida foram estudadas em 36 indivíduos saudáveis com idades entre 24 e 87 anos, após administração de dose única de 5 mg de dutasterida. Não se observou influência significativa da idade na exposição à dutasterida, mas o tempo de semivida foi mais curto em indivíduos de idade inferior a 50 anos. O tempo de semivida não foi estatisticamente diferente comparando o grupo com idades entre 50-69 anos e o grupo de idade superior a 70 anos.

Compromisso renal

Não foram estudados os efeitos do compromisso renal na farmacocinética da dutasterida. No entanto, no estado estacionário, menos de 0,1% de uma dose de 0,5 mg de dutasterida é recuperada na urina, assim, não é esperado um aumento clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas da dutasterida em doentes insuficientes renais (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Não foram estudados os efeitos do compromisso hepático na farmacocinética da dutasterida (ver secção 4.3). Devido ao facto da dutasterida ser eliminada principalmente por via metabólica, é esperado que os níveis plasmáticos da dutasterida estejam elevados nestes doentes e que o tempo de semivida da dutasterida seja prolongado (ver secção 4.2 e secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos atuais de toxicidade geral, genotoxicidade e carcinogenicidade não demonstraram riscos específicos para o ser humano.

Os estudos de toxicidade reprodutora em ratos machos mostraram uma diminuição do peso da próstata e vesículas seminais, diminuição da secreção das glândulas genitais acessórias e redução nos índices de fertilidade (causada pelo efeito farmacológico da dutasterida). Não é conhecida a relevância clínica destes resultados.

Como com outros inibidores da 5-alfa redutase, observou-se feminização dos fetos macho de ratos e coelhos quando a dutasterida foi administrada durante a gestação. Foi encontrada dutasterida no sangue de ratos fêmea após acasalamento com machos tratados com dutasterida. Quando a dutasterida foi administrada durante a gestação de primatas, não ocorreu feminização dos fetos macho a concentrações sanguíneas suficientes para ultrapassar aquelas que poderão ocorrer por via do sémen humano. Não é provável que os fetos machos possam ser adversamente afetados após transferência seminal da dutasterida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:
Mono- e diglicéridos de ácido caprílico/cáprico
Butil-hidroxitolueno (E321).

Cápsula:
Gelatina
Glicerol
Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)
Triglicéridos de cadeia média
Lecitina (pode conter óleo de soja).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de película opaca de PVC/PVDC/Alu contendo 10 cápsulas de gelatina mole em embalagens de 10, 30, 50, 60 e 90 cápsulas. Nem todas as dimensões de embalagem poderão estar comercializadas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A dutasterida é absorvida pela pele, pelo que o contacto com cápsulas danificadas que libertem o seu conteúdo deve ser evitado. Se existir contacto com cápsulas danificadas, a área de contacto deverá ser imediatamente lavada com água e sabão (ver secção 4.4).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque – Miraflores
1495-131 Algés

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4389581 - 10 cápsulas moles, 0,5 mg, blister de PVC/PVDC/Alu
N.º de registo: 4280889 - 30 cápsulas moles, 0,5 mg, blister de PVC/PVDC/Alu
N.º de registo: 5758081 - 60 cápsulas moles, 0,5 mg, blister de PVC/PVDC/Alu
N.º de registo: 4280988 - 90 cápsulas moles, 0,5 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de janeiro de 2003
Data da última renovação: 11 de março de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

24 de dezembro de 2017

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet do INFARMED I.P. http://www.infarmed.pt