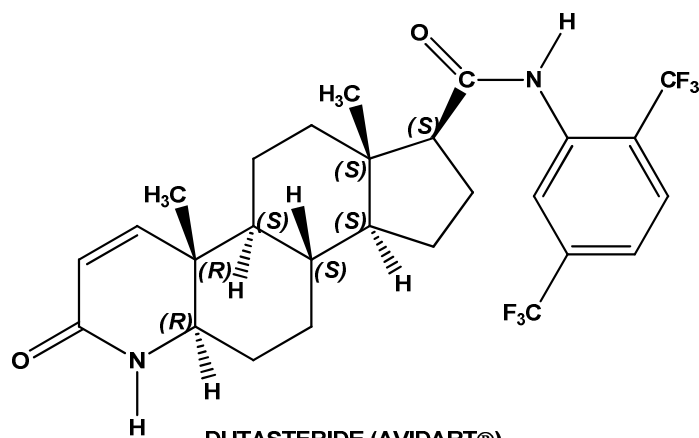
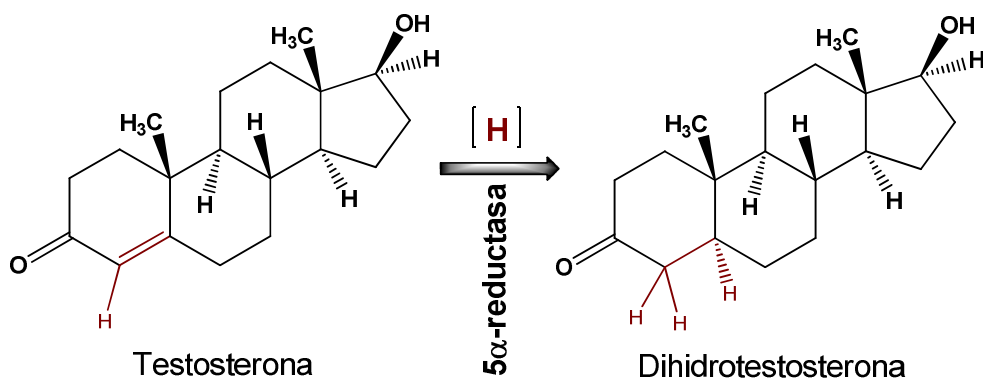


DUTASTERIDE: INFORME TÉCNICO



Presentación: cápsulas de 0,5mg

(4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 11aR)-N-(2,5-bis(trifluorometil)fenil)-4a, 6a-dimetil-2-oxo-2, 4a,4b, 5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahidro-1H-indeno[5,4-f]quinolin-7-carboxamida



La *testosterona* se reduce químicamente hasta *dihidrotestosterona*, reacción catalizada por la enzima *5 α -reductasa*, que transcurre en el interior celular. Esta enzima juega un papel crítico en el desarrollo y crecimiento de la glándula prostática masculina desde la fase fetal. Una vez que la próstata está totalmente formada, no se conoce cuál es la función fisiológica de la *dihidrotestosterona* en la próstata. Se conoce de modo indubitado su implicación en la hipertrofia de próstata, adenocarcinoma de próstata y alopecia androgénica.

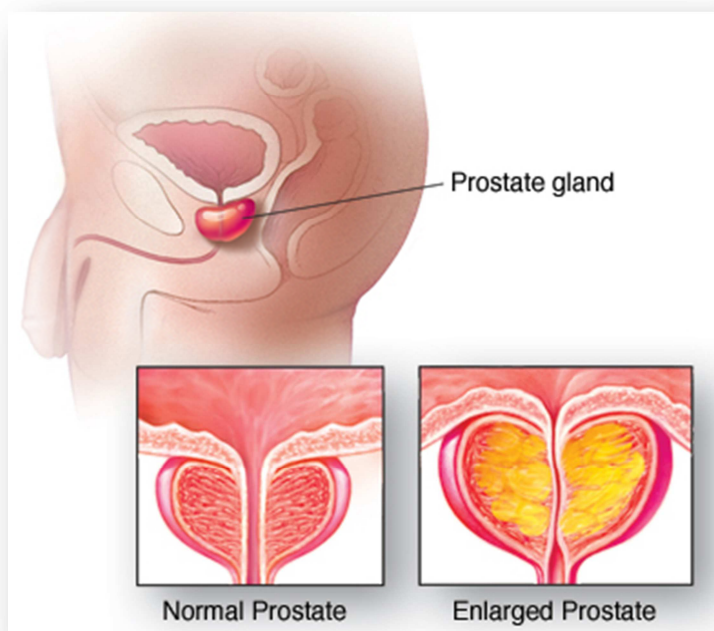
Se han discriminado dos *isoenzimas* de la *5 α -reductasa*, que se denominan *5 α -reductasa tipo 1* y *5 α -reductasa tipo 2*.

La *isoforma 5 α -reductasa tipo 1* es más abundante en piel e hígado; mientras la *5 α -reductasa tipo 2* predomina en genitales masculinos y folículos pilosos. Ambas *isoenzimas 5 α -reductasa* (tipos 1 y 2) se expresan en el tejido prostático, si bien la actividad *5 α -reductasa tipo 2* es predominante.

Dutasteride (comercializado en España como *Avidart*[®] cápsulas conteniendo 0,5mg de *Dutasteride*) es un inhibidor dual del enzima 5 α -reductasa (inhibe ambas *isoformas* enzimáticas). Se logra así una supresión máxima (de hasta un 90%) de la síntesis de *dihidrotestosterona* (la inhibición conseguida con *Finasteride* es de alrededor del 70%).

La única indicación autorizada para *Dutasteride* es la hipertrofia benigna de próstata, bien en régimen de monoterapia (*Avidart*[®]); o asociado a 0,4mg de *Tamsulosina* — un antagonista del receptor adrenérgico α_{1A} — (nombre registrado de la asociación: *Duodart*[®]).

Dutasteride, químicamente un 4-azasteroide de síntesis, es un **inhibidor potente, selectivo** y prácticamente **irreversible** de las dos *isoformas* de la enzima 5 α -reductasa. La disociación del complejo “*Dutasteride* \leftrightarrow enzima” es extremadamente lenta, tanto *in vivo* como *in vitro*, por lo que la inhibición se considera irreversible a efectos prácticos. En relación a la *Finasteride*, *Dutasteride* inhibe la **5 α -reductasa tipo 1** con una afinidad 45 veces superior; e inhibe la **5 α -reductasa tipo 2** con una afinidad 2,5 veces superior.



En condiciones normales, la próstata tiene el tamaño aproximado de una nuez. Se halla situada debajo de la vejiga, rodeando la parte superior de la uretra.

Cuando se halla hipertrofiada puede presionar la uretra, dificultando, incluso obliterando el flujo de orina a través de la uretra, el conducto de evacuación de la

vejiga urinaria.

La prevalencia de hipertrofia de próstata aumenta con la edad. Casi 9 de cada 10 hombres con edades ≥ 80 años tienen hipertrofiada su próstata; y casi la mitad de los hombres con edades ≥ 50 años sufren síntomas relacionados con hipertrofia benigna de próstata. Por otra parte, probablemente consecuencia de la mayor expectativa de vida, el cáncer de próstata es cada vez más común en las sociedades occidentales. Las estimaciones son muy variables, pero las más ajustadas indican que 1 de cada 6 hombres padecerán cáncer de próstata en los países desarrollados (estimaciones de 2013). Por suerte, gracias al

desarrollo de nuevos y eficaces medicamentos, unida a la prostatectomía quirúrgica, la mortalidad debida a cáncer de próstata está disminuyendo a pesar de su creciente prevalencia. *Finasteride* (*Proscar*®) representó un punto de inflexión en los índices de mortalidad por cáncer de próstata (consultar informe sobre *Finasteride* en esta página web).

CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS

Dutasteride se comercializa como cápsulas de gelatina blandas conteniendo 0,5mg, registradas con el nombre de *Avidart*®. [En otros países el nombre registrado es *Avodart*®].

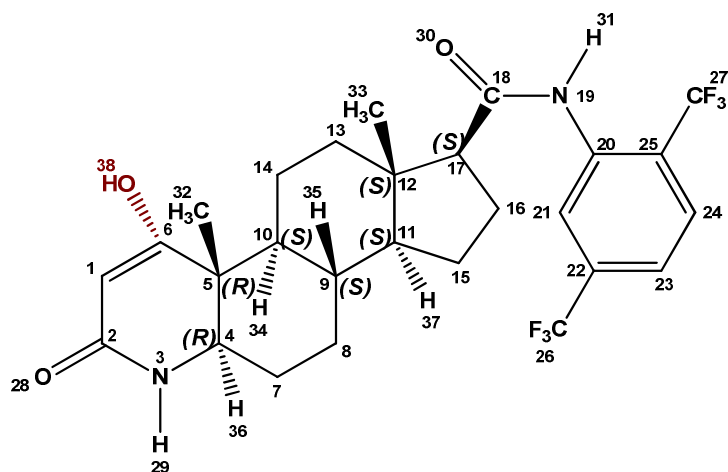
Siguiendo la administración de una única cápsula de gelatina blanda de 0,5mg a 5 voluntarios sanos, se alcanzó una concentración máxima ($C_{MÁX}$) de **1,27ng/ml** a cabo de **1 hora** [rango: 1↔3 horas]. El **Área Bajo la Curva (AUC, Area Under Curve)** — que representa la cantidad total de fármaco absorbida — fue **21,7ng x hora x ml⁻¹**. La **Biodisponibilidad** fue **≈60%**. La toma del fármaco junto con alimento no modifica la Biodisponibilidad de una manera clínicamente significativa.

Cuando *Dutasteride* se administró a pacientes con hipertrofia benigna de próstata durante 24 semanas a razón de 1 cápsula de gelatina blanda de 0,5mg, la concentración una vez logrado el estado de equilibrio (*steady-state*) (C_{SS}) fue **38ng/ml**. Estos resultados fueron consistentes con los obtenidos en voluntarios que tomaron el fármaco durante más de 6 meses.

Dutasteride se une extensamente a proteínas plasmáticas (99% a la albúmina; y 96,6% a la α 1-gluco proteína).

El *Volumen Aparente de Distribución (V_D)* se halla en el rango **300↔500 L**. El medicamento se distribuye en tejidos centrales y periféricos, incluyendo el semen. Por esta razón, los hombres que toman el fármaco no deberían procrear, dado el riesgo de feminización de los fetos femeninos. Al cabo de 1 año de tratamiento la **concentración media de *Dutasteride* en semen es de 3,4ng/ml** (estudios en voluntarios sanos), que representa aproximadamente el 11% de la concentración de *Dutasteride* en plasma (una vez logrado el estado de equilibrio durante la administración crónica). **La concentración de *Dutasteride* en el semen alcanza el equilibrio (*steady-state*) al cabo de 6 meses de tratamiento.**

Dutasteride se **metaboliza** en el **hígado** y se **excreta** en **heces**. Se han detectado 5 metabolitos en el suero, tres de ellos tienen algo de actividad inhibitoria *5 α -reductasa* (isoformas 1 y 2); y solo uno de estos metabolitos (*6 β -hidroxi-dutasteride*) tiene una actividad farmacológica similar al propio *Dutasteride*.



6β-Hidroxi-Dutasteride
(metabolito con la misma actividad que Dutasteride)

De cada dosis de Dutasteride administrada:

- ~ 5% se excreta sin metabolizar.
- ~40% se excreta como metabolitos, fundamentalmente en heces.
- <1% se excreta en orina sin metabolizar.
- ~55% de cada dosis administrada sigue una ruta que no ha sido desentrañada.

Cuando *Dutasteride* se administró a pacientes con hipertrofia benigna de próstata en el rango de dosis 0,01 a 0,5 mg *q.d.* durante dos años, el fármaco se ajusta a una **cinética no lineal** (el comportamiento cinético varía en función de la dosis administrada). El **Aclaramiento plasmático** se halla en el rango **0,83Lxh⁻¹ a 1,54Lxh⁻¹**.

La Vida Plasmática Media ($T_{1/2}$) una vez alcanzado el estado de equilibrio es de **5 días**. Una Vida Plasmática Media tan prolongada tiene la ventaja de que se reduce el impacto del olvido en la toma de una dosis. En un estudio se observó que el 25% de los pacientes que recibieron una dosis de 0,5mg de *Dutasteride* diaria durante dos años consecutivos, mantenían una concentración >0,5ng/ml la decimosexta semana después de interrumpir el tratamiento, mientras la concentración de *dihidrotestosterona* se mantenían en el 20% de su valor basal.

No se ha estudiado la cinética del Dutasteride en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. No obstante, se puede inferir que no será necesario reajuste de dosis en caso de insuficiencia renal, debido a que la eliminación urinaria es mínima. Sin embargo, se debería ser prudente en caso de insuficiencia hepática, debido a su extenso metabolismo por las isoenzimas del Citocromo P450 del hígado.

Tampoco se considera preciso reducir la dosis habitual (1 cápsula blanda de 0,5mg diarios) a pacientes ancianos; y esto no obstante que la $T_{1/2}$ aumenta con la edad (~170 horas en hombres adultos en el rango de edad 20↔49 años; y ~260 horas en pacientes en el rango de edad 50↔69 años).

VALORACIÓN DE DUTASTERIDE

Tras iniciar el tratamiento con *Dutasteride*:

- 1) La concentración sérica de *dihidrotestosterona* disminuyen >90% al cabo de 2 semanas.
- 2) Los niveles de **PSA** (*Prostatic Specific Antigen*) disminuyen ~ 40% a los 3 meses de tratamiento; y hasta un 50% una vez transcurridos entre 6 meses y 24 meses.
- 3) El volumen de la próstata (recordar que el tamaño normal de la glándula es como una nuez o una pelota de golf) se reduce en ~ 25% desde su tamaño hipertrofiado.
- 4) La percepción de mejora en el flujo de orina suele manifestarse al cabo de 1 mes aproximadamente.
- 5) La mejora de la sintomatología asociada con la hipertrofia benigna de próstata se hace evidente al cabo de unos 3 meses aproximadamente.

En las situaciones de grave hipertrofia de próstata se requiere un tratamiento que asocie *Dutasteride* (inhibidor de la enzima *5 α -reductasa*) con bloqueante del *adrenorreceptor α_1* (vg *Doxazosina*). Este último fármaco se retira al cabo entre 6 meses y 1 año de tratamiento, en función de la mejoría sintomática.

La sinergia entre un inhibidor de la *5 α -reductasa* (*Finasteride*) y un antagonista del receptor α_1 (*Doxazosina*) se evidenció en el ensayo clínico **Medical Therapy Of Prostatic Symptoms** (acrónimo **MTOPS**) [McConnell JD, Boehrborn CG, Baustita OM., et al. The long term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hiperplasia. N. Engl. J. Med. 2003; **349**: 2387-2398].

Sin embargo, la falta de un estudio equivalente entre *Dutasteride* y un bloqueante del receptor adrenérgico α_1 , determina que no se recomiende este tratamiento de combinación; pero solo sobre la base de la ausencia de experiencia práctica en la asociación de estos dos fármacos, no por razones estrictamente teóricas.

La hipertrofia de próstata es una enfermedad progresiva asociada al envejecimiento masculino, siendo sus principales complicaciones la retención urinaria (un cuadro clínico agudo que precisa una intervención médica urgente, quirúrgica en ocasiones); y el riesgo de progresión hacia adenocarcinoma de próstata. Los inhibidores de la enzima *5 α -reductasa* (*Finasteride*, *Dutasteride*) han demostrado indubitada eficacia para prevenir ambas complicaciones, mejorando los parámetros asociados a la hipertrofia prostática, disminución de *dihidrotestosterona* mediante. Lo anterior es especialmente evidente en pacientes con un volumen prostático >30ml y una **PSA** >1,5ng/ml.

Los efectos adversos de *Dutasteride* son asumibles por el paciente (ver tabla bajo el epígrafe siguiente).

EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA 5 α -REDUCTASA (COMPARATIVOS DUTASTERIDE VS FINASTERIDE)

EFECTO ADVERSO	DUTASTERIDE	FINASTERIDE
	(n: 813) (%)	(n:817) (%)
Impotencia	55 (7)	69 (8)
↓ Libido	39 (5)	46 (6)
Ginecomastia	9 (1)	9 (1)
Cefalea	11 (1)	9 (1)
Vértigo	6 (<1)	11 (1)
Malestar / fatiga	12 (1)	12 (1)

Tabla obtenida de la siguiente referencia bibliográfica:

Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hiperplasia. Eur. Urol. 2003; **44**: 82-88.

MEDICAMENTOS PARA LA HIPERTROFIA DE PRÓSTATA

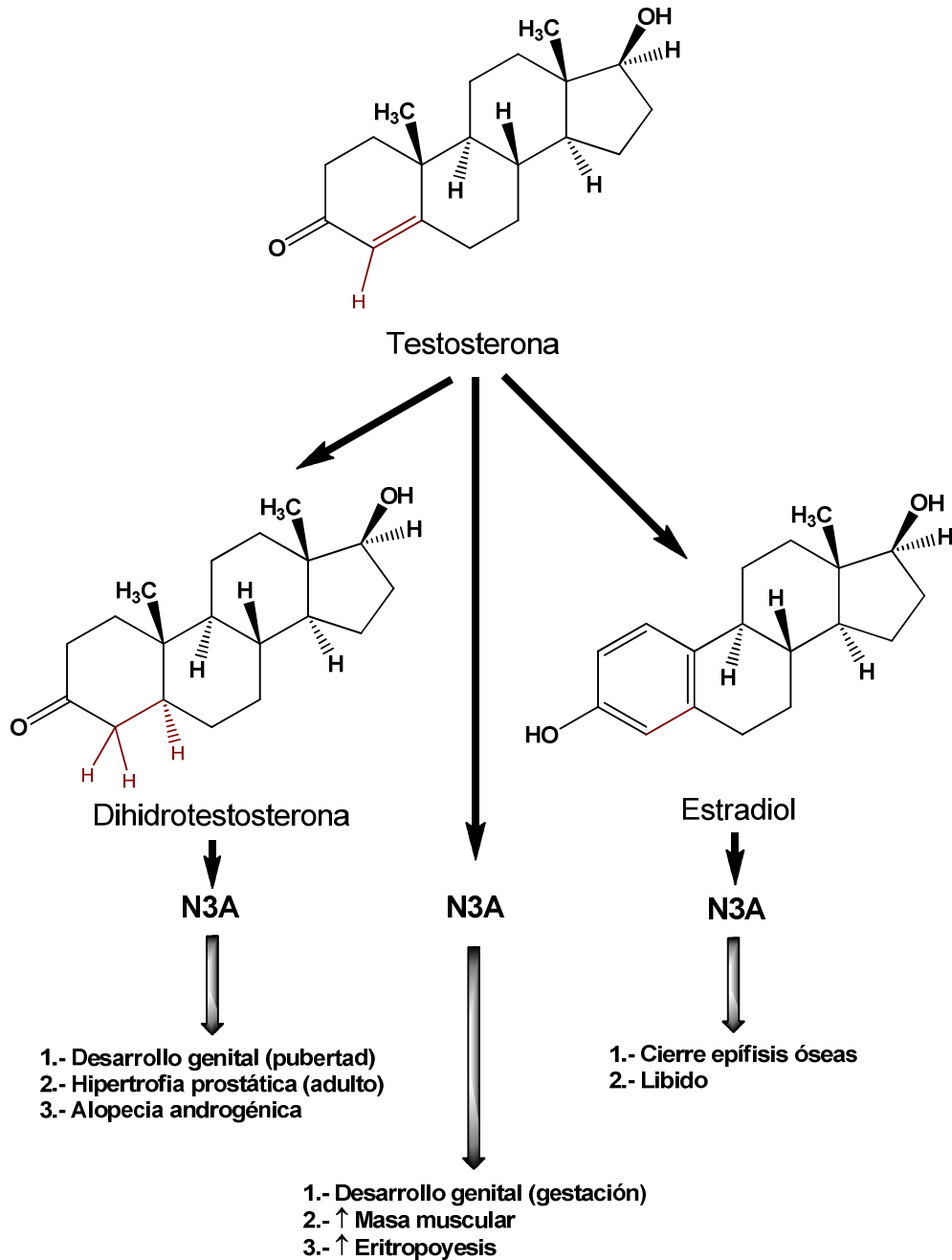
Los medicamentos para la hipertrofia prostática abordan el problema desde un triple enfoque:

- **↓ el tono de la musculatura lisa de la próstata:** medicamentos **bloqueantes del receptor adrenérgico α_{1A}** (*Alfuzosina, Tamsulosina, Silodosina y Terazosina*). Los receptores α_{1A} se localizan en la próstata, cuello de la vejiga urinaria y la parte de la uretra unida a la próstata. [Los receptores α_{1B} se localizan en el sistema cardiovascular].
- **Disminución de la síntesis de dihidrotestosterona** (por adición de dos equivalentes de reducción a la testosterona exógena a la glándula). Esta reacción está catalizada por la enzima *5 α -reductasa*. Los fármacos incluidos en este grupo son **inhibidores de la enzima 5 α -reductasa**. En la actualidad hay dos medicamentos comercializados: *Finasterida* y *Dutasterida* (motivo de este informe técnico). La disminución de la concentración prostática de *dihidrotestosterona* (el principal andrógeno prostático) inhibe la proliferación del tejido prostático, disminuyendo el tamaño de la glándula (↓ de ~ 25%).
- Análogos de la **LHRH** (acrónimo de *Luteinizing Hormone Release Hormone*). Los medicamentos de este grupo **inhiben la secreción fisiológica de gonadotropinas**, entre ellas testosterona. Su prescripción se restringe al adenocarcinoma de próstata. Los fármacos análogos de la LHRH incluyen: **Buserelina** (como éster del ácido acético), **Goserelina**, **Leuprorelina** (como éster del ácido acético), y **Triptorelina**.

RECEPTOR ANDROGÉNICO

El **receptor androgénico**, designado como **N3A**, es miembro de una familia de receptores nucleares que incluye los receptores de las hormonas esteroides, receptores de hormonas tiroideas, y otros sin ligando conocido.

El receptor androgénico se localiza en el citoplasma, unido a una proteína. Cuando un ligando (*Testosterona* o *Dihidrotestosterona*) se une al receptor, la proteína se disocia del receptor, y el complejo "ligando ↔ receptor" forma un dímero que se desplaza al núcleo celular. El complejo "ligando ↔ receptor" recluta co-activadores que actúan como factores de transcripción, que activan o reprimen la expresión de genes específicos.



N3A: RECEPTOR ANDROGÉNICO

Zaragoza, a 14 de noviembre de 2013

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza