

## DUTASTERIDA

García Marco D, Fernández-Shaw Toda C.

Farmacéuticos del Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo

*Dutasterida está química y farmacológicamente relacionada con la finasterida, pero, a diferencia de ésta, actúa sobre las dos isoformas de la 5 $\alpha$ -reductasa (tipo-1, principalmente en glándulas sebáceas e hígado, y tipo 2, principalmente en próstata). Se emplea a una dosis oral de 0,5 mg/día. Presenta una gran semejanza tanto en la eficacia como en los efectos adversos con finasterida en el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Aunque dutasterida pueda tener un efecto más rápido a los tres meses, no dispone de tantas evidencias clínicas a largo plazo como finasterida.*

### INDICACIONES

Tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP).

Reducción del riesgo de retención aguda de orina y de cirugía en pacientes con síntomas de moderados a graves de HBP (1).

### POSOLÓGÍA

La dosis recomendada de dutasterida en adultos (ancianos incluidos) es 0,5 mg administrada por vía oral una vez al día. Las cápsulas deben tragarse enteras, y se pueden tomar con o sin alimentos (1). Aunque se puede observar una mejoría al principio, se puede tardar 6 meses en alcanzar una respuesta al tratamiento.

No se prevee que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En casos de insuficiencia hepática leve o moderada se debe utilizar con cuidado. La utilización de dutasterida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### MECANISMO DE ACCIÓN

La dutasterida está química y farmacológicamente relacionada con la finasterida, pero, a diferencia de ésta, actúa sobre las dos isoformas de la 5 $\alpha$ -reductasa (tipo-1, principalmente en glándulas sebáceas e hígado, y tipo 2 principalmente en próstata). Inhibe dicha enzima y con ello inhibe la transformación de la testosterona en 5 $\alpha$ -testosterona (DHT), principal responsable de los signos y síntomas de la HBP, y consigue mejorar los síntomas de la HBP (1, 2, 3).

### FARMACOCINÉTICA

Se administra por vía oral alcanzando concentraciones séricas máximas entre 1-3 horas, con una biodisponibilidad del 60%, que no se ve afectada por los alimentos. La dutasterida, con gran volumen de distribución (300 a 500 l), se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas (> 99,5). Tras la dosificación diaria, las concentraciones séricas de dutasterida alcanzan el 65% de la concentración en el estado de equilibrio después de 1 mes y aproximadamente el 90% después de 3 meses. Se alcanzan concentraciones séricas en el estado de equilibrio (C<sub>ss</sub>) de aproximadamente 40 ng/ml después de 6 meses de dosificación de 0,5 mg una vez al día. Se metaboliza extensamente en el hígado a través del

citocromo P450 3A4 y 3A5, eliminándose vía biliar con una semivida de 3-5 semanas (1, 2).

### EFICACIA CLÍNICA

Se ha analizado dutasterida 0,5 mg/día o placebo en 4.325 sujetos varones con sintomatología moderada a grave de HBP, con próstatas por encima de 30 cc y valores de PSA entre 1,5 - 10 ng/ml en tres ensayos clínicos de 2 años de duración, multicéntricos, controlados con placebo y doble ciego.

Se evaluaron frente a placebo y a los 24 meses superaban la eficacia del placebo (1, 4):

- 1) Mejoría de sintomatología por el índice establecido por la Asociación Americana de Urología (AUA-SI). Este índice es un cuestionario de siete preguntas sobre síntomas relacionados con la HBP con una puntuación máxima de 35. La puntuación media en el periodo basal fue de 17 puntos aproximadamente. Después de seis meses, uno y dos años de tratamiento el grupo tratado con placebo presentó una mejoría media de 2,5, 2,5 y 2,3 puntos, respectivamente, mientras que el grupo tratado con dutasterida mejoró 3,2, 3,8 y 4,5 puntos. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas.
- 2) El Q<sub>max</sub> medio en el periodo basal fue 10 ml/s aproximadamente (Q<sub>max</sub> normal +/- 15 ml/s). Después de uno y dos años de tratamiento, el flujo en el grupo tratado con placebo había mejorado 0,8 y 0,9 ml/s, respectivamente, y 1,7 y 2,0 ml/s en el grupo tratado con dutasterida. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa a partir del mes 1 hasta el mes 24.
- 3) Incidencia de retención aguda de orina (RAO). Con placebo fue del 4,2% y con dutasterida del 1,8% (p < 0,001).
- 4) Incidencia de cirugía: con placebo fue de 4,1% y con dutasterida del 2,2% (p < 0,001).
- 5) Tamaño de la próstata (4): la disminución era del 25,7% con dutasterida, mientras que con placebo incrementaba un 1,7% (p < 0,001).

Es decir, reducía los síntomas obstructivos en 6 meses, y a los 24 meses, reducía en torno a un 25% el tamaño de la próstata y un 50% el riesgo de retención urinaria aguda o intervención quirúrgica (5).

Finasterida a los 6 meses disminuye el AUA-SI en 4 puntos, el tamaño de la próstata en un 24%, e incrementa el

flujo urinario máximo (Q<sub>max</sub>) en 2,9 ml/s (6), y cuenta con ensayos clínicos de cuatro años de seguimiento.

Aunque no sea totalmente comparable, ya que habría que realizar un ensayo clínico entre ambos a largo plazo, parece que los resultados preliminares no son suficientes para desbancar a finasterida, ya que, aunque dutasterida pueda tener un efecto más rápido a los tres meses, no dispone de tantas evidencias clínicas a largo plazo (7).

También como finasterida tiene estudios que avalan la utilización junto a un alfabloqueante adrenérgico en la hiperplasia benigna de próstata (8).

### EFFECTOS SECUNDARIOS

La incidencia de los efectos secundarios en los pacientes tratados es de un 20%, principalmente de carácter leve y transitorio en el sistema genito-urinario (1, 9, 10).

Reacción adversa	Incidencia
Impotencia	6,0%
Alteración (disminución) de la libido	3,7%
Trastornos en la eyaculación	1,8%
Ginecomastia (incluyendo aumento en el tamaño y/o sensibilidad)	1,3%

La frecuencia de estos efectos adversos tiende a disminuir con la duración del tratamiento. Categoría X de la FDA (10). Actualmente, se desconoce la incidencia de reacciones adversas poco frecuentes o de las reacciones adversas que pueden ocurrir después del tratamiento prolongado.

### CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES (1)

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo (categoría C) y lactancia (se desconoce si se excreta por la leche materna).
- Niños y adolescentes.
- No se recomienda el uso en insuficiencia hepática moderada o grave.

### INTERACCIONES (9)

La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 (ej: ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones de dutasterida en suero.

### COSTE

Siendo la pauta recomendada de 0,5 mg/24h, el coste tratamiento/día de dutasterida [Avidart® o Duagen® (GSK)] es de 1,152 € frente a 1,01 € de la finasterida 5 mg/24h (Proscar®).

Si lo extrapolamos a seis meses, el coste del tratamiento con dutasterida sería 207,36 € frente a 181,8 € con finasterida.

### CONCLUSIONES

1. Dutasterida es efectiva en el tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP).
2. Presenta una eficacia similar a finasterida, con una mayor rapidez de acción, pero con menor experiencia clínica.
3. Los efectos adversos son semejantes a los de finasterida.
4. Los datos actuales sugieren que no desbanca a finasterida en la HBP.

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica de la especialidad Avidart y Duagen. AGE-MED. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2004.
2. Dutasterida. Nuevos principios activos. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2004; 28 (2): 54.
3. Anon. Nuevos productos: Dutasterida. PAM 2004; 29 (272): 254-259.
4. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC et al: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasterida) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002; 60(3): 434-441.
5. Dutasterida (Avodart) for benign prostatic hyperplasia. Med Lett Drugs Ther 2002. Dec 23; 44(1.146): 109-10.
6. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB et al: Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. Urology 2003; 61: 791-796.
7. Curtis Nickel J. Comparison of clinical trials with Finasteride and Dutasteride. Rev Urol 2004; 6(s): s31-s39.
8. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G et al: Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasterida. Eur Urol 2003; 44: 461-466.
9. Drugdex Drug Evaluations. Dutasterida. Micromedex®. Healthcare Series. Vol. 123 (2005).
10. Safety and tolerability of the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasterida in the treatment of benign prostatic hyperplasi. Andriole GJ. Eur Urol. 2003; 44(1); 82-8.

### Comité de Redacción:

Arayo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Alejandro Lázaro G, Macía Martínez MA, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: M-31461-2004

NIPO: 352-00-029-6