DASTENE

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cápsulas Moles
0,5 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DASTENE
dutasterida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Cápsulas moles de 0,5 mg: embalagens com 10 ou 30 cápsulas.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula mole de Dastene contém:
dutasterida.....0,5 mg
Excipientes: butil-hidroxitolueno, mono e diglicerídeos do ácido cáprico/caprílico e triglicerídeos de cadeia média, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, água purificada e lecitina de soja.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Dastene trata e previne a progressão da hiperplasia prostática benigna (HPB), promove o alívio dos sintomas e diminui o tamanho (volume) da próstata, além de melhorar o fluxo urinário e reduzir o risco de retenção urinária aguda (RUA) e a necessidade de cirurgia relacionada à HPB.
Dastene em combinação com tansulosina, um alfa-bloqueador, trata e previne a progressão da HPB, diminui o tamanho da próstata e alivia os sintomas, além de melhorar o fluxo urinário e reduzir o risco de retenção urinária aguda (RUA) e a necessidade de cirurgia relacionada à HPB (ver o item "2. Resultados de eficácia").
Dastene é indicado no tratamento de queda de cabelo de padrão masculino (alopecia androgenética) em pacientes adultos do sexo masculino (ver seção "2. Resultados de eficácia").

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A dutasterida como monoterapia para hiperplasia prostática benigna (HPB)
Avaliou-se a administração de dutasterida 0,5 mg/dia ou de placebo em 4.325 indivíduos do sexo masculino que apresentavam aumento de próstata (mais de 30 cm^3) em três estudos de eficácia primária, duplo-cegos, multicêntricos, controlados com placebo, com duração de 2 anos.
Nos homens com HPB, a dutasterida trata e previne a progressão da doença, reduz o risco de RUA e a necessidade de intervenção cirúrgica, além de proporcionar melhora estatisticamente significativa dos sintomas do trato urinário inferior (STUI), da taxa de fluxo urinário máximo ($Q_{máx}$) e do volume da próstata, em comparação a placebo. Essa melhora de STUI, $Q_{máx}$ e volume da próstata ocorreu ao longo de 24 meses. Nos estudos de extensão abertos, os STUI e a $Q_{máx}$ continuaram a melhorar por mais 2 anos e se manteve a redução do volume da próstata durante esse mesmo período.

Tratamento do HPB com dutasterida e tansulosina em combinação
O uso de dutasterida 0,5 mg/dia, tansulosina 0,4 mg/dia ou a combinação de dutasterida 0,5 mg com tansulosina 0,4 mg foi avaliados em 4.844 indivíduos do sexo masculino que apresentavam aumento de próstata (≥30 cc) em um estudo multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos, durante 4 anos. O desfecho primário de eficácia após 2 anos de tratamento foi o nível de melhora em relação à avaliação basal segundo a Pontuação Internacional de Sintomas da Próstata (IPSS).
Após 2 anos de tratamento, a combinação mostrou melhora média ajustada estatisticamente significativa da pontuação dos sintomas, de -6,2 unidades, em relação à avaliação basal. As melhoras médias ajustadas da pontuação dos sintomas com os tratamentos individuais foram de -4,9 unidades com dutasterida e de -4,3 unidades com tansulosina. A melhora média ajustada da taxa de fluxo em relação à avaliação basal foi de 2,4 mL/seg com a combinação, de 1,9 mL/seg com dutasterida e de 0,9 mL/seg com tansulosina. A melhora média ajustada do índice de impacto da HPB (BII) em relação à avaliação basal foi de -2,1 unidades com a combinação, de -1,7 unidade com dutasterida e de -1,5 unidade com tansulosina.
A redução do volume total da próstata e do volume da zona de transição após 2 anos de tratamento foi estatisticamente significativa com a combinação em comparação à monoterapia com tansulosina.
O desfecho de eficácia primária aos 4 anos de tratamento foi o tempo até o primeiro evento relacionado com RUA ou a cirurgia associada à HPB. Depois de 4 anos de tratamento, a terapia combinada reduziu de maneira estatisticamente significativa o risco de RUA ou de cirurgia relacionada à HPB (redução de risco: 65,8%; p<0,001; IC de 95%: 54,7%-74,1%) em comparação à monoterapia com tansulosina. A incidência de RUA ou de cirurgia relacionada à HPB no ano 4 foi de 4,2% com a terapia combinada e de 11,9% com tansulosina (p<0,001). Em comparação à monoterapia com dutasterida, o tratamento combinado reduziu o risco de RUA ou de cirurgia relacionada à HPB em 19,6%. A diferença entre os grupos de tratamento não foi significativa (p=0,18; IC de 95%: -10,9% a 41,7%). A incidência de RUA ou de cirurgia relacionada à HPB no ano 4 foi de 4,2% com a terapia combinada e de 5,2% com dutasterida.
Definiu-se a progressão clínica como um composto de agravamento dos sintomas (IPSS) e de eventos de RUA relacionados com HPB, incontinência, infecção do trato urinário (ITU) e insuficiência renal. A terapia combinada foi associada à significância estatística da redução da taxa de progressão clínica em comparação com a tansulosina (redução de risco: 44,1%; p<0,001; IC de 95%: 33,6%-53,0%) após 4 anos. As taxas de progressão clínica com a terapia combinada, a tansulosina e dutasterida foram, respectivamente, de 12,6%, 21,5% e de 17,8%.
A melhora média ajustada estatisticamente significativa na pontuação dos sintomas, da IPSS com relação ao início do estudo se manteve do ano 2 ao ano 4. Aos 4 anos, as melhoras médias corrigidas das pontuações de sintomas observados foram de -6,3 unidades com a terapia combinada, de -5,3 unidades com dutasterida e de -3,8 unidades com tansulosina.
Depois de 4 anos de tratamento, a melhora média corrigida da taxa de fluxo urinário máximo ($Q_{máx}$) em relação ao início do estudo foi de 2,4 mL/seg com a terapia combinada, de 2,0 mL/seg com dutasterida e de 0,7 mL/seg com tansulosina. Em comparação com a tansulosina, a melhora média corrigida da $Q_{máx}$ em relação ao início do estudo foi maior, de modo estatisticamente significativo,

com a terapia combinada, em cada avaliação semestral, do mês 6 ao 48 (p<0,001). Em comparação ao observado com dutasterida, a melhora média corrigida da $Q_{máx}$ obtida com a terapia combinada, em relação ao início do estudo, não foi diferente em termos de significância estatística (p=0,050 no mês 48).
A terapia combinada foi significativamente superior (p<0,001) à monoterapia com tansulosina ou com dutasterida no tocante à melhora dos parâmetros BII de desfechos de saúde e estado de saúde relacionado com a HPB (BHS) aos 4 anos. A melhora média corrigida de BII em relação ao início do estudo foi de -2,2 unidades com a combinação, -1,8 unidade com dutasterida e de -1,2 unidade com tansulosina. A melhora média corrigida de BHS em relação ao início do estudo foi de -1,5 unidade com a combinação, de -1,3 unidade com dutasterida e de -1,1 unidade com tansulosina.
A redução do volume total da próstata e do volume da zona de transição depois de 4 anos de tratamento foi estatisticamente significativa com a terapia combinada em comparação à monoterapia com tansulosina.

Dutasterida como monoterapia para Alopecia
O estudo ALO106377 recrutou indivíduos do sexo masculino, com idade entre 22-49 anos, com perda de cabelo de padrão masculino; 76 indivíduos foram randomizados para receber dutasterida 0,5 mg e 77 indivíduos foram randomizados para receber placebo. Todos os indivíduos deste estudo eram coreanos, demonstrando eficácia em uma população de pacientes asiáticos. Os resultados de eficácia revelaram que as contagens de cabelos (dentro de uma área alvo de 1,0 cm²) aumentaram a partir da linha de base no grupo dutasterida em comparação ao grupo placebo após 24 semanas, mas não após 12 semanas (ver Tabela 1). Além disso, tanto a avaliação do indivíduo quanto a avaliação do painel de especialistas observaram menor perda de cabelo no grupo dutasterida em comparação ao grupo placebo tanto em 12 semanas quanto em 24 semanas.

O estudo ARIA2004 (conduzido em uma grande população de pacientes caucasianos nos EUA) comparou placebo, finasterida 5 mg e quatro doses de dutasterida (0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg e 2,5 mg) no tratamento da perda de cabelo de padrão masculino. 416 indivíduos do sexo masculino, com idade entre 21-45 anos com calvície masculina foram randomizados. A dutasterida 0,1 mg, 0,5 mg e a finasterida 5 mg foram significativamente diferentes do placebo para a alteração média na contagem capilar (dentro de uma área alvo de 5,1 cm²) desde a linha de base até 12 semanas e até 24 semanas (ver Tabela 2). A revisão fotográfica do painel de especialistas e a avaliação do investigador sobre o crescimento do cabelo confirmaram estes resultados.

O ARI114263 foi um estudo randomizado, duplo-cego, duplo simulado, de grupo paralelo, com duração de 29 semanas, conduzido em 39 centros em nove países, incluindo populações asiáticas, caucasianas e hispânicas. O estudo randomizou 917 indivíduos do sexo masculino, com idade entre 20-50 anos, e comparou placebo, finasterida 1 mg e três doses de dutasterida (0,02 mg, 0,1 mg e 0,5 mg) no tratamento da alopecia androgenética.
O desfecho primário de eficácia em ARI114263 foi o crescimento do cabelo definido como a mudança desde o início na contagem de cabelos no vértex em 24 semanas. Os grupos de tratamento dutasterida 0,1 mg, 0,5 mg e finasterida 1 mg reportaram melhora significativa, em comparação com o placebo, na variação média na contagem capilar (dentro de uma área alvo de 5,1 cm²) desde a linha de base até 12 semanas e até 24 semanas (ver Tabela 3). Apenas a dutasterida 0,5 mg foi superior à finasterida em 12 e 24 semanas (ver Tabela 3).

Os desfechos secundários incluíram crescimento e restauração de cabelos (contagem terminal de cabelos e largura alvo da área de cabelo avaliada em 12 e 24 semanas), avaliação fotográfica global do painel e pontuação do Questionário de Avaliação Fotográfica do Investigador (IPAQ). Todos estes resultados confirmaram os principais achados de superioridade da dutasterida em comparação com o placebo.

Tabela 1. Estudo ALO106377; Contagem capilar (área alvo de 1 cm²) (População IT)

Parâmetro	Placebo Média (SD) N=73	Dutasterida 0,5 mg Média (SD) N=68
Linha de base	144,3 (32,3)	148,1 (36,3)
Semana12 (UOR)		
Contagem capilar na Semana 12	154,5 (36,9)	160,2 (36,7)
Mudança a partir da linha de base na Semana 12	10,2 (19,0)	7.58 (22,7)
Diferença média a partir do placebo na Semana 12 [CI 95%] Valor de p	-	-2,7 [-9,8 , 4,5] 0,46 [1]
Semana 24 (UOR)		
Contagem capilar na Semana 24	149,6 (34,4)	162,3 (38,5)
Diferença a partir da linha de base na Semana 24	4,7 (16,8)	12,2 (23,6)
Diferença média a partir do placebo na Semana 24 [CI 95%] Valor de p	-	7,5 [0,8 , 14,3] 0,032[1]

CI = Intervalo de confiança; IT = intenção de tratar; UOR= última observação realizada; SD = Desvio Padrão.
Teste t não pareado.

Tabela 2. Estudo ARIA2004; Contagem capilar (Área Alvo 5,1 cm²) (População IT)

Parâmetro	Placebo N = 64	dutasterida 0,5 mg N = 68	Finasterida 5,0 mg N = 70
Média da linha de base (SD)	920.3 (236,4)	927,5 (219,8)	902,1 (262,9)
Semana 12 (UOR)			
Diferença média ajustada a partir da linha de base (SD)	-22,9 (73,8)	71,9 (69,1)	52,1 (95,7)
Diferença média ajustada a partir do placebo (CI 95%) Valor de p	-	94,8 (65,0 , 124,7) <0,001	75,0 (46,1 , 103,8) <0,001
Semana 24 (UOR)			
Diferença média ajustada a partir da linha de base (SD)	-29,6 (63,6)	95,5 (73,3)	73,2 (82,6)
Diferença média ajustada a partir do placebo (95% CI) Valor de p	-	125,1 (97,1, 153,2) <0,001	102,8 (75,3, 130,3) <0,001

CI = Intervalo de confiança; FIN = finasterida; IT = intenção de tratar; UOR = última observação realizada; SD = desvio padrão.

Tabela 3. Estudo ARI114263; Contagem capilar (Área alvo 5,1 cm²) (População IT)

Parâmetro	Placebo N = 181	Dutasterida 0,5 mg N = 184	Finasterida 1,0 mg N = 179
Média da linha de base (SD)	760,9 (226,9)	767,5 (219,0)	763,8 (180,6)
Semana 12 (UOR)			
Diferença média ajustada a partir da linha de base (SD)	-4,0 (86,6)	82,3 (98,2)	50,9 (78,7)
Diferença média ajustada a partir do placebo (CI 95%) Valor de p	-	94,8 (65,0, 124,7) <0.001	75,0 (46,1, 103,8) <0,001
Diferença média ajustada a partir da FIN (CI 98,33%), Valor de p	-	31,4 (6,2, 56,6) 0,003	-
Semana 24 (UOR)			
Diferença média ajustada a partir da linha de base (SD)	-4,9 (104,3)	89,6 (103,0)	56,5 (99,9)
Diferença média ajustada a partir do placebo (CI 95%) Valor de p	-	94,4 (67,8, 121,0) <0,001	61,4 (34,4, 88,4) <0,001
Diferença média ajustada a partir da FIN (CI 98,33%), Valor de p	-	33.0 (6.1, 60.0) 0.003	-

CI = Intervalo de confiança; FIN = finasterida; IT = intenção de tratar; UOR = última observação realizada; SD = desvio padrão

Dutasterida como monoterapia para HPB e Alopecia
Falência cardíaca
Em comparação de quatro anos (estudo CombAT) entre dutasterida em coadministração com tansulosina e dutasterida e monoterapia com tansulosina em homens com HPB (hiperplasia prostática benigna), a incidência do termo composto falência cardíaca no grupo que recebeu a combinação (14/1.610 [0,9%]) foi mais alta do que nos dois grupos de monoterapia: dutasterida (4/1.623 [0,2%]) e tansulosina (10/1.611 [0,6%]). O risco relativo estimado do tempo até o primeiro evento de falência cardíaca foi de 3,57 (IC de 95%: 1,17-10,8) com o tratamento combinado em comparação com dutasterida em monoterapia e de 1,36 [IC de 95%: 0,61-3,07] em comparação com tansulosina em monoterapia.

Em um estudo de quimioprevenção comparativo de quatro anos (estudo REDUCE) entre placebo e dutasterida em 8.231 homens com idade entre 50 e 75 anos com biópsia prévia negativa de câncer de próstata e PSA basal entre 2,5 ng/mL e 10,0 ng/mL, houve maior incidência do termo composto falência cardíaca nos indivíduos que usavam dutasterida (30/4.105, 0,7%) com relação a placebo (16/4.126, 0,4%) na estimativa de risco relativo de tempo de 1,91 [IC de 95%: 1,04-3,50] até a primeira falência cardíaca. Em uma análise *post hoc* de uso de alfabloqueador concomitante, houve maior incidência do termo composto falência cardíaca em indivíduos que usavam dutasterida e um alfabloqueador concomitante (12/1.152, 1,0%) em comparação com os indivíduos que não usaram dutasterida e alfa-bloqueador simultâneo: dutasterida sem alfa-bloqueador (18/2.953, 0,6%), placebo e um alfa-bloqueador (1/1.399, <0,1%), placebo sem alfa-bloqueador (15/2.727, 0,6%). Não se estabeleceu relação causal entre o uso de dutasterida

(isolado ou em combinação com um alfa-bloqueador) e a incidência do termo composto falência cardíaca (ver o item "5. Advertências e precauções").

Câncer de próstata e tumores de alto grau
Em comparação de quatro anos entre placebo e dutasterida em 8.231 homens com idade entre 50 e 75 anos, com biópsia anterior negativa de câncer de próstata e PSA basal entre 2,5 ng/mL e 10,0 ng/mL (estudo REDUCE), 6.706 participantes tiveram dados de biópsia de próstata por agulha disponíveis para análise para determinação dos escores Gleason. Havia 1.517 indivíduos diagnosticados com câncer de próstata no estudo. A maioria dos cânceres de próstata detectáveis por biópsia em ambos os grupos de tratamento foi diagnosticada como de grau baixo (Gleason 5-6). Não houve diferença na incidência de cânceres com escore Gleason 7-10 (p=0,81).

Houve uma maior incidência de cânceres com escores Gleason 8-10 no grupo de dutasterida (n=29; 0,9%), em comparação com o grupo de placebo (n=19; 0,6%) (p=0,15). No 1º e 2º anos, o número de pacientes com cânceres com escores Gleason 8-10 foi similar nos grupos de dutasterida (n=17; 0,5%) e de placebo (n=18; 0,5%). No 3º e 4º anos, um número maior de casos de câncer com escores Gleason 8-10 foi diagnosticado no grupo de dutasterida (n=12; 0,5%), em comparação com o grupo de placebo (n=1; < 0,1%) (p=0,0035). Não existem dados suficientes sobre o efeito de dutasterida, além de quatro anos, em homens sob risco de câncer de próstata. A porcentagem de pacientes diagnosticados com câncer com escores Gleason 8-10 foi uniforme entre os períodos de tempo do estudo (1º-2º anos e 3º-4º anos) no grupo de dutasterida (0,5% em cada período de tempo), enquanto que no grupo de placebo a porcentagem de pacientes diagnosticados com câncer com escores Gleason 8-10 foi mais baixa durante os anos 3-4 do que nos anos 1-2 (< 0,1% vs. 0,5%, respectivamente). Em um estudo com duração de 4 anos em HPB (CombAT), no qual não havia biópsias exigidas pelo protocolo e todos os diagnósticos de câncer de próstata basearam-se em biópsias solicitadas alguma causa, as taxas de câncer com escores de Gleason 8-10 foram (n = 8, 0,5%) para dutasterida**,** (n = 11, 0,7%) e para a tansulosina (n = 5, 0,3%) para a terapia de combinação (ver o item "5. Advertências e precauções").

Os resultados de um estudo base populacional epidemiológico (n= 174.895) em cenário prático demonstraram que o uso de inibidores da 5 α-redutase para tratar HPB/RUA não está associado com um aumento no risco de mortalidade por câncer de próstata (taxa de risco [TR] ajustada para riscos concorrentes: 0,85, 95% IC 0,72, 1,01) quando comparado com o uso de alfa bloqueadores. Resultados similares foram reportados em um estudo epidemiológico (n=13,892) com homens com câncer de próstata no Reino Unido (taxa de risco ajustada para mortalidade por câncer de próstata em usuários de inibidores da 5 α-redutase (I5AR) *versus* não-usuários: 0,86; 95% IC 0,69, 1,06). Um estudo de coorte prospectivo, o *"Health Care Professional's Follow-up Study"* (n=38,058), também concluiu que o uso de I5AR não está associado com câncer de próstata fatal (TR ajustada: 0,99; 95% IC 0,58, 1,69).

Efeitos sobre o antígeno prostático específico (PSA) e detecção do câncer de próstata
No estudo REDUCE, pacientes com biópsia anterior negativa de câncer de próstata e PSA basal entre 2,5 ng/mL e 10,0 ng/mL, o tratamento com dutasterida ocasionou redução média do PSA sérico de aproximadamente 50%, depois de seis meses de tratamento, com grande variabilidade (desvio padrão de 30%) entre os pacientes. A supressão de PSA observada após seis meses foi similar em homens que desenvolveram ou não câncer de próstata detectável por biópsia durante o estudo (ver o item 5. Advertências e precauções).

Incidência de câncer de mama
Em um estudo clínico com 3.374 pacientes tratados com dutasterida em monoterapia para HPB, houve 2 casos de câncer de mama em homens relatados, um depois de 10 semanas e um depois de 11 meses de tratamento, além de 1 caso em um paciente que recebeu placebo. Em um estudo clínico subsequente onde foi investigado a redução do risco de câncer de próstata em 8.231 homens com idades entre 50 a 75, com uma biópsia prévia negativa para câncer de próstata e PSA inicial entre 2,5 ng / mL e 10,0 ng / mL, com 17.489 pacientes-ano, tratados com dutasterida e 5.027 pacientes-ano de tratados com a associação de dutasterida e tansulosina, não houve casos de câncer de mama reportados em nenhum dos grupos de tratamento.

Em dois estudos epidemiológicos caso controlados, um conduzido nos EUA (n=339 casos de câncer de mama e n=6.780 controles) e outro no Reino Unido (n=338 casos de câncer de mama e n=3.930 controles) base de dados de hospitais, demonstraram nenhum aumento no risco de desenvolver câncer de mama em homens que usam I5AR (ver o item "5. Advertências e precauções"). Os resultados do primeiro estudo não identificaram uma associação positiva para câncer de mama masculino (risco relativo para ≥ 1 ano de uso antes do diagnóstico de câncer de mama comparado com < 1 ano de uso: 0,70: 0,95% IC 0,34, 1,45). No segundo estudo, a razão de chance estimada para câncer de mama associado ao uso de I5AR comparado com o não uso foi 1,08: 95% IC 0,62, 1,87).

A relação entre o uso prolongado de dutasterida e câncer de mama masculino não foi estabelecida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
A dutasterida é um inibidor duplo da 5α-redutase. Inibe as duas isoenzimas da 5α-redutase, tipo 1 e tipo 2, responsáveis pela conversão de testosterona em 5α-di-hidrotestosterona (DHT), o principal androgênio responsável pela hiperplasia do tecido prostático glandular e responsável por alopecia androgenética masculina (AGA).

Efeitos sobre a DHT/testosterona
O efeito máximo de doses diárias de dutasterida sobre a redução da DHT, dependente de dose, é observado em 1 ou 2 semanas. Após 1 semana de administração diária de dutasterida 0,5 mg, as concentrações séricas medianas de DHT apresentaram redução de 85% e após 2 semanas, de 90%.
Nos pacientes com HPB tratados diariamente com 0,5 mg de dutasterida, a redução mediana da DHT foi de 94% após 1 ano e de 93% após 2 anos. O aumento mediano dos níveis séricos de testosterona foi de 19% após 1 ou 2 anos. Essa é uma consequência esperada da inibição da 5α-redutase e não resultou em nenhum evento adverso conhecido.
Em pacientes com alopecia, os níveis de DHT no coro cabeludo e soro diminuíram e os níveis de testosterona aumentaram, de uma forma dose dependente com a dutasterida.

Propriedades farmacocinéticas
- Absorção
A dutasterida é administrada por via oral, em solução, na forma de cápsulas gelatinosas moles. Após a administração de uma dose única de 0,5 mg, as concentrações séricas máximas da dutasterida ocorrem entre 1 e 3 horas.

A biodisponibilidade absoluta da dutasterida no homem é de aproximadamente 60% para uma infusão intravenosa de 2 horas. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade desse medicamento.

- Distribuição
Dados farmacocinéticos relativos a doses orais únicas e repetidas mostram que a dutasterida tem grande volume de distribuição (300 a 500 litros). A dutasterida exibe alta ligação a proteínas plasmáticas (>99,5%).
Após a administração diária, as concentrações séricas da dutasterida atingem 65% da concentração do estado de equilíbrio em 1 mês e cerca de 90% em 3 meses. É possível atingir concentrações séricas no estado de equilíbrio (C_{ss}) de aproximadamente 40 ng/mL após 6 meses de administração diária de 0,5 mg. De maneira similar aos níveis séricos, as concentrações da dutasterida no sêmen atingiram o estado de equilíbrio em 6 meses. Depois de 52 semanas de tratamento, as concentrações da dutasterida no sêmen foram em média de 3,4 ng/mL (variação de 0,4 a 14 ng/mL). O particionamento da dutasterida do soro para o sêmen foi em média de 11,5%.

- Metabolismo
A dutasterida é metabolizada, *in vitro*, pelo citocromo P450 em dois metabólitos secundários monoidroxilados, mas não é metabolizada pelas enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 e CYP2D6 desse citocromo.
Detectaram-se no soro humano, após a administração e até o estado de equilíbrio, a dutasterida inalterada, três metabólitos principais (4'-hidroxidutasterida, 1,2-di-hidrodutasterida e 6-hidroxidutasterida) e dois metabólitos secundários (6,4'-di-hidroxidutasterida e 15-hidroxidutasterida), conforme avaliação baseada na resposta espectrométrica de massa. Os cinco metabólitos séricos humanos da dutasterida foram detectados no soro de ratos. No entanto, não se conhece a estereoquímica das adições de hidroxila nas posições 6 e 15 dos metabólitos de seres humanos e de ratos.

- Eliminação
A dutasterida é extensivamente metabolizada. Após administração oral (0,5 mg/dia) em seres humanos até o estado de equilíbrio, 1,0% a 15,4% (média de 5,4%) da dose ingerida, são eliminados como dutasterida nas fezes. O restante é eliminado nas fezes como quatro metabólitos principais (cada um contém 39%, 21%, 7% e 7% do material relacionado à droga) e como seis metabólitos secundários (menos de 5% cada um).
Apenas quantidades residuais de dutasterida inalterada (menos de 0,1% da dose) são detectadas na urina humana.
Em concentrações terapêuticas, a meia-vida terminal da dutasterida de 3 a 5 semanas.
As concentrações séricas permanecem detectáveis (mais de 0,1 ng/mL) pelo período de 4 a 6 meses após a descontinuação do tratamento.

Linearidade/não linearidade
Pode-se descrever a farmacocinética da dutasterida como um processo de absorção de primeira ordem e duas vias de eliminação paralelas, uma saturável (dependente da concentração) e uma não saturável (independente da concentração).
Nas concentrações séricas baixas (menos de 3 ng/mL), a dutasterida é eliminada rapidamente por ambas as vias, a dependente e a independente da concentração. Doses únicas de 5 mg (ou menos) mostraram evidências de rápido *clearance* e meia-vida curta, de 3 a 9 dias.
Nas concentrações séricas superiores a 3 ng/mL, a eliminação da dutasterida é lenta (0,35 a 0,58 L/h), ocorre principalmente de forma linear não saturável e tem meia-vida terminal de 3 a 5 semanas. Nas concentrações terapêuticas, após administração repetida de 0,5 mg/dia, o *clearance* mais lento predomina, e o *clearance* total é linear e independente da concentração.

- Idosos
A farmacocinética e a farmacodinâmica da dutasterida foram avaliadas em 36 indivíduos do sexo masculino, de 24 a 87 anos de idade, após a administração de uma dose única de 5 mg. A exposição à dutasterida, representada pelos valores de ASC e de $C_{máx}$, não foi estatisticamente diferente na comparação entre os grupos etários. A meia-vida também não se mostrou estatisticamente diferente na comparação do grupo de 50 a 69 anos de idade com o grupo de mais de 70 anos de idade, faixa etária da maioria dos homens com HPB. Não se observou nenhuma diferença no efeito da droga, medido pela redução da DHT, entre os grupos etários. Os resultados indicaram não ser necessário nenhum ajuste de dose da dutasterida devido à idade.

- Insuficiência renal
O efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética da dutasterida não foi estudada. No entanto, menos de 0,1% de uma dose de 0,5 mg de dutasterida em estado de equilíbrio é recuperável na urina humana; assim, nenhum ajuste de dose está previsto para pacientes com insuficiência renal.

- Insuficiência hepática
O efeito sobre a farmacocinética de dutasterida em insuficiência hepática não foi estudado (ver o item "5. Advertências e precauções").

4. CONTRAINDICAÇÕES
A dutasterida é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade conhecida à dutasterida, a outros inibidores da 5α-redutase ou a qualquer componente da fórmula. A dutasterida é contraindicada para uso por mulheres e crianças (ver o item "5. Advertências e precauções - Fertilidade, gravidez e lactação").

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.
Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Os homens tratados com dutasterida não devem doar sangue por pelo menos 6 meses após a administração da última dose. Essa é uma forma de prevenção contra o risco de que mulheres grávidas recebam dutasterida através de transfusão de sangue.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com dutasterida e até 6 meses após seu término, devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

Dutasterida como monoterapia para alopecia
Dutasterida foi estudado em ensaios clínicos para o tratamento de alopecia androgenética em indivíduos entre os 18 e 50 anos de idade (ver seção "2. Resultados de eficácia'). Dados de eficácia para indivíduos acima de 50 anos de idade não estão disponíveis.

Dastene como monoterapia para BPH e alopecia
- Câncer de próstata
Em um estudo de 4 anos com mais de 8000 homens com idade entre 50 e 75 anos, com uma biópsia prévia negativa para câncer de próstata e PSA na linha de base entre 2,5 ng/mL e 10 ng/mL (estudo REDUCE), 1517 homens foram diagnosticados com câncer de próstata. Houve uma incidência maior de câncer de próstata com escore Gleason 8-10 no grupo dutasterida (n=29, 0,9%) comparado ao grupo placebo (n=19, 0.6%). Não houve incidência de câncer de próstata com escore Gleason 5-6 ou 7-10. Nenhuma relação causal entre dutasterida e câncer de próstata de alto grau foi estabelecida. Homens que utilizam dutasterida devem ser avaliados regularmente quanto ao risco de câncer de próstata, incluindo teste de PSA.

Em um estudo de acompanhamento adicional de 2 anos com os pacientes originais do estudo dutasterida quimioprevenção (REDUCE), foi diagnosticada uma taxa menor de novos cânceres de próstata (dutasterida [n=14, 1,2%] e placebo [n=7, 0,7%], com nenhum caso novo de câncer de próstata com escore Gleason 8-10 identificado.

Em um estudo de quimioprevenção de acompanhamento de longa duração de outro inibidor da α-redutase 5 (finasterida) não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre finasterida e placebo nas taxas globais de sobrevivência (HR 1,02, 95% IC 0,97-1,08) ou sobrevivência após diagnóstico de câncer de próstata (HR 1,01, 95% IC 0,85-1,20).

- Antígeno específico (PSA)
A concentração sérica de antígeno específico da próstata (PSA) é um importante componente do processo de investigação para detectar o câncer de próstata. Dutasterida causa uma redução nos níveis séricos médios de PSA de aproximadamente 50%, após 6 meses de tratamento.
Para os pacientes que utilizam dutasterida e são elegíveis para a investigação de câncer de próstata deve-se estabelecer um novo nível basal de PSA em pacientes depois de 6 meses de tratamento com dutasterida. Recomenda-se monitorar os valores de PSA regularmente a partir de então. Quaisquer aumentos confirmados continuados nos níveis de PSA desde os níveis mais baixos de PSA durante o tratamento com dutasterida podem apontar a presença de câncer de próstata ou o não cumprimento da terapia com dutasterida e devem ser cuidadosamente avaliados, mesmo se esses valores ainda estiverem dentro da faixa normal para homens que não recebem tratamento com um inibidor de 5 α-redutase. Para a interpretação dos níveis de PSA para o paciente em uso de dutasterida, os valores anteriores de PSA devem ser procurados para comparação.
O tratamento com dutasterida não interfere no uso de PSA como ferramenta para auxiliar o diagnóstico de câncer de próstata após um valor basal ter sido estabelecido.
Os níveis séricos totais do PSA retornam aos valores basais no período de 6 meses após a descontinuação do tratamento.
A proporção entre o PSA livre e o PSA total permanece constante mesmo sob a influência de dutasterida. Se os médicos escolherem o percentual do PSA livre como auxiliar na detecção de câncer de próstata em homens sob tratamento com dutasterida, nenhum ajuste do valor será necessário.

Dutasterida como monoterapia para HPB: o exame retal digital, bem como outras avaliações do câncer de próstata, deve ser conduzido em pacientes com HPB antes do início do tratamento com dutasterida e periodicamente a partir de então.

Eventos adversos cardiovasculares
Em dois estudos clínicos de 4 anos a incidência de falência cardíaca (um termo composto de eventos relatados, falência cardíaca primária e falência cardíaca congestiva) foi mais alta entre indivíduos utilizando a combinação de dutasterida e um alfa bloqueador, principalmente tansulosina, do que entre indivíduos que não utilizavam a terapia combinada. Nestes dois estudos, a incidência de falência cardíaca foi baixa (≤ 1%) e variável entre os estudos. Não foi observado um desequilíbrio na incidência de eventos adversos cardiovasculares em geral em ambos os estudos. Nenhuma relação causal entre dutasterida (sozinho ou em combinação com um alfa bloqueador) e falência cardíaca foi estabelecida (ver o item "2. Resultados de eficácia").

Em uma meta análise de 12 estudos clínicos randomizados controlados com placebo ou comparador (n=18.802) que avaliou os riscos de desenvolver eventos adversos cardiovasculares a partir do uso de dutasterida (pela comparação com controles), não foi encontrado nenhum aumento consistente estatisticamente significativo no risco de falência cardíaca (RR 1,05; 95% IC 0,71, 1,57), infarto agudo do miocárdio (RR 1.00; 95% IC 0.77, 1.30) ou acidente vascular encefálico (RR 1.20; 95% IC 0.88, 1.64).

Câncer de mama
Houve raros relatos de câncer de mama em homens que utilizavam dutasterida em estudos clínicos e durante o período de pós-comercialização. Entretanto, estudos epidemiológicos não demonstraram aumento no risco de desenvolver câncer de mama masculino com o uso de inibidores da 5 α-redutase (ver item "2. Resultados de eficácia"). Os pacientes devem ser orientados a relatar prontamente quaisquer alterações no tecido mamário, tais como nódulos ou secreção no mamilo.

Vazamento do conteúdo das cápsulas
A dutasterida é absorvida pela pele, portanto mulheres e crianças devem evitar o contato com as cápsulas caso estejam vazando (ver os itens Fertilidade, gravidez e lactação). Se ocorrer contato com o conteúdo das cápsulas, a área afetada deve ser lavada imediatamente com água e sabão.

Insuficiência hepática
O efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de dutasterida não foi estudado. Uma vez que a dutasterida é extensivamente metabolizada e tem meia-vida de 3 a 5 semanas, deve-se usar de cautela ao administrá-la a pacientes com doença hepática (ver os itens "8. Posologia e modo de usar' e Propriedades Farmacocinéticas).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas
Com base nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da dutasterida, não há previsão de que o fármaco interfira na capacidade de dirigir veículos nem de operar máquinas.

Fertilidade
Os efeitos da dutasterida 0,5 mg/dia (dutasterida: n=27; placebo: n=23) no líquido seminal foram avaliados em voluntários normais de 18 a 52 anos, durante 52 semanas de tratamento e nas 24 semanas posteriores. Nas 52 semanas, a média de redução em relação à contagem inicial dos espermatozoides, ao volume de sêmen e à motilidade dos espermatozoides foi de 23%, 26% e 18%,

respectivamente, no grupo tratado com dutasterida (quando ajustado ao grupo placebo). A concentração e a morfologia dos espermatozoides permaneceram inalteradas. Completadas 24 semanas pós-tratamento, a média de alteração da contagem total de espermatozoides foi 23% inferior à contagem inicial. Embora os valores médios de todos os parâmetros seminais tenham permanecido dentro dos intervalos normais durante todo o período avaliado e não tenham atingido o critério predefinido para ser considerados como mudança significativa (30%), dois indivíduos do grupo que recebeu dutasterida apresentaram redução da contagem de espermatozoides maior que 90% em comparação aos valores iniciais, com recuperação parcial durante as 24 semanas subsequentes ao tratamento. A importância clínica do efeito da dutasterida nas características seminais vinculadas à fertilidade dos pacientes não é conhecida.

Gravidez
A dutasterida é contraindicada para uso por mulheres. Não se estudou o uso da dutasterida em mulheres porque os dados pré-clínicos sugerem que a supressão dos níveis circulantes de di-hidrotestosterona pode inibir o desenvolvimento dos órgãos genitais externos de um feto do sexo masculino gerado por uma mulher exposta a esse medicamento.
Categoria C de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Não se sabe se a dutasterida é eliminada pelo leite materno.

Alterações de humor e depressão
Alterações de humor, incluindo humor deprimido, depressão e, menos frequentemente, ideação suicida, foram relatados em pacientes tratados com outro inibidor oral da 5-alfa redutase. Os pacientes devem ser acompanhados e, caso qualquer um desses sintomas ocorra, o paciente deve ser aconselhado a procurar orientação médica.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Atenção: este medicamento contém lecitina de soja.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Estudos sobre metabolismo *in vitro* mostram que a dutasterida é metabolizada pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 humano. Portanto, as concentrações sanguíneas da dutasterida podem aumentar na presença de inibidores da CYP3A4.

Dados de estudos de fase II mostraram redução do *clearance* da dutasterida quando esta é coadministrada o com verapamil (37%) e diltiazem (44%), inibidores da CYP3A4. Por outro lado, não se observou nenhuma redução do *clearance* com a coadministração de anlodipino nem de outro antagonista dos canais de cálcio. É improvável que a redução do *clearance* (e o aumento subsequente da exposição à dutasterida), seja clinicamente significativa, na presença de inibidores da CYP3A4, devido à larga margem de segurança (administraram-se a pacientes, por até 6 meses, doses até 10 vezes mais altas que a recomendada). Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário.

A dutasterida não é metabolizada, *in vitro*, pelas isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 e CYP2D6, do citocromo P450 humano.
A dutasterida não inibe, *in vitro*, as enzimas humanas metabolizadoras de drogas do citocromo P450 nem induz, *in vivo*, as isoenzimas CYP1A, CYP2B e CYP3A, do citocromo P450, em ratos e cães.
Estudos *in vitro* demonstram que a dutasterida não desloca a varfarina, o diazepam, acenocumarol, femprocumona, nem a fenitoína das proteínas plasmáticas e que esses modelos de compostos não deslocam a dutasterida. Os compostos testados com relação a interações medicamentosas ocorridas no homem incluem tansulosina, terazosina, varfarina, digoxina e colestiramina, e não se observou nenhuma interação farmacocinética ou farmacodinâmica clinicamente significativa.

Embora pesquisas sobre interações específicas não tenham sido feitas com outros compostos, aproximadamente 90% dos participantes de estudos de fase III de grande porte que receberam dutasterida tomavam concomitantemente outras medicações. Não se observou nenhuma interação adversa clinicamente significativa em estudos clínicos quando a dutasterida foi coadministrada com anti-hiperlipidêmicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), agentes bloqueadores β-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio, corticosteroides, diuréticos, drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs), inibidores da fosfodiesterase tipo 5 e antibióticos da classe das quinolonas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: cápsulas moles, oblongas, de cor amarela opaca, contendo solução límpida incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de uso
Dastene pode ser ingerido com ou sem alimentos (ver o item Propriedades Farmacocinéticas). As cápsulas devem ser engolidas inteiras e não podem ser mastigadas nem abertas, pois o contato com seu conteúdo provoca irritação da mucosa orofaríngea.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia
HPB

Homens adultos (inclusive idosos)
A dose recomendada de dutasterida é uma cápsula (0,5 mg) administrada por via oral uma vez ao dia.
Embora seja possível observar melhora em estágio inicial, pode ser necessário prolongar o tratamento durante pelo menos 6 meses para avaliar objetivamente a existência ou não de resposta terapêutica satisfatória.
Para o tratamento de HPB, a dutasterida pode ser administrada como monoterapia ou associado ao alfa-bloqueador tansulosina (0,4 mg).

Alopecia
Homens adultos
A dose recomendada de Dastene é uma cápsula (0,5 mg) administrada por via oral uma vez ao dia.
Uma melhora pode ser observada após 12 semanas de terapia, mas os pacientes podem precisar de tratamento por pelo menos seis meses para avaliar objetivamente se uma resposta satisfatória ao tratamento pode ser alcançada.

Insuficiência renal
O efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética de dutasterida não foi estudado. No entanto, nenhum ajuste dose está previsto para pacientes com essa condição (ver o item Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência hepática
O efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de dutasterida não foi estudado (ver os itens "5. Advertências e precauções" e Propriedades Farmacocinéticas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A dutasterida como monoterapia para HPB
Impotência, diminuição da libido, distúrbios da ejaculação e ginecomastia foram os eventos relatados com mais frequência nos estudos clínicos.
Reações adversas relacionadas à droga (com incidência ≥1%) foram relatadas com mais frequência nos três estudos de fase III de dutasterida em comparação com placebo:

Evento adverso	**Incidência durante o 1º ano de tratamento**		**Incidência durante o 2º ano de tratamento**	
	Placebo (n=2.158)	**dutasterida (n=2.167)**	**Placebo (n=1.736)**	**dutasterida (n=1.744)**
Impotência*	3%	6%	1%	2%
Alteração da libido (diminuição) *	2%	4%	<1%	<1%
Distúrbios de ejaculação*	<1%	2%	<1%	<1%
Distúrbios de mama+	<1%	1%	<1%	1%

+ Abrange sensibilidade e aumento das mamas.
* Estes eventos adversos sexuais estão associados com o tratamento com dutasterida (incluindo a monoterapia e combinação com tansulosina). Estes eventos adversos podem persistir após a descontinuação do tratamento. O papel da dutasterida nesta persistência é desconhecido.

Não se observou nenhuma evidência de alteração dos eventos adversos durante os 2 anos de acompanhamento em estudos de extensão abertos.

Tratamento combinado com dutasterida e tansulosina para HPB
Houve relatos de reações adversas relacionadas à droga (com incidência cumulativa ≥1%) na análise do estudo CombAT (Combinação de dutasterida e tansulosina), sobre a comparação de dutasterida 0,5 mg e tansulosina 0,4 mg uma vez ao dia por 4 anos (em combinação ou em monoterapia).

Evento adverso	**Incidência durante o período de tratamento**			
	1° ano	**2° ano**	**3° ano**	**4° ano**
Combinação [a] (n)	(n = 1.610)	(n = 1.428)	(n = 1.283)	(n = 1.200)
Dutasterida	(n = 1.623)	(n = 1.464)	(n = 1.325)	(n = 1.200)
Tansulosina	(n = 1.611)	(n = 1.468)	(n =1.281)	(n = 1.112)
Impotência[b]				
Combinação [a]	6%	2%	<1%	<1%
Dutasterida	5%	2%	<1%	<1%
Tansulosina	3%	1%	<1%	1%
Alteração da libido[b] (diminuição)				
Combinação [a]	5%	<1%	<1%	0
Dutasterida	4%	1%	<1%	0
Tansulosina	2%	<1%	<1%	<1%
Distúrbios de ejaculação[b]				

Evento adverso	Incidência durante o período de tratamento			
	1° ano	2° ano	3° ano	4° ano
Combinação [a]	9%	1%	<1%	<1%
Dutasterida	1%	<1%	<1%	<1%
Tansulosina	3%	<1%	<1%	<1%
Distúrbios de mama[c]				
Combinação [a]	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasterida	2%	1%	<1%	<1%
Tansulosina	<1%	<1%	<1%	0
Vertigem				
Combinação [a]	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasterida	<1%	<1%	<1%	<1%
Tansulosina	1%	<1%	<1%	0

[a] Combinação = 0,5 mg de dutasterida mais 0,4 mg de tansulosina uma vez ao dia.
[b] Estes eventos adversos sexuais estão associados com o tratamento com dutasterida (incluindo a monoterapia e combinação com tansulosina). Estes eventos adversos podem persistir após a descontinuação do tratamento. O papel da dutasterida nesta persistência é desconhecido.
[c]Abrange sensibilidade e aumento das mamas.

Dutasterina como monoterapia para Alopecia
A dutasterida foi estudada para o tratamento de alopecia androgenética em três estudos clínicos de seis semanas: estudo ALO106377 (um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado para avaliar a eficácia e segurança da dutasterida 0,5 mg uma vez ao dia), estudo ARIA2004 (um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, dose variável de dutasterida e finasterida) e o estudo ARI114263 (estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado para avaliar a eficácia e segurança da dutasterida 0,5 mg, 0,1 mg, 0,02 mg, finasterida 1 mg ou placebo). Nos estudos de alopecia ALO106377, ARIA2004 e ARI114263, os seguintes eventos adversos relacionados ao medicamento avaliados pelo investigador (≥2%) foram reportados com mais frequência no grupo dutasterida em comparação ao placebo:

Número de indivíduos com eventos adversos relacionados ao medicamento (≥ 2%) ocorrendo com mais frequência em grupos de dutasterida em comparação com placebo				
Estudo	**Evento Adverso relacionado ao medicamento**	**Placebo**	**dutasterida 0.1 mg**	**dutasterida 0.5 mg**
ARIA2004		N=64	N=72	N=68
	Distúrbio de ejaculação	0	3 (4%)	1 (1%)
	Dores de cabeça	2 (3%)	6 (8%)	4 (6%)
	Desconforto gastrointestinal e dor	0	1 (1%)	2 (3%)
ARI114263		N=181	N=188	N=184
	Disfunção erétil	6 (3%)	6 (3%)	10 (5%)
	Diminuição da libido	2 (1%)	9 (5%)	4 (2%)
	Dor abdominal	2 (1%)	4 (2%)	0
	Distúrbio de ejaculação	1 (<1%)	3 (2%)	2 (1%)
ALO106377		N=75	-	N=73
	Disfunção sexual	2 (3%)	-	3 (4%)

Dados pós-comercialização
As reações adversas relacionadas à droga são classificadas, de acordo com a frequência, em: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (>1/10.000 e <1/1.000) e muito raras (<1/10.000), incluindo-se relatos isolados. As categorias de frequência determinadas por dados pós-comercialização referem-se mais à taxa de relatos do que às frequências reais.

Reações raras: alopecia (principalmente perda de pelos corporais), hipertricose.

Reações muito raras: reação alérgica, incluindo *rash*, prurido, urticária, edema localizado, e angioedema; sintomas depressivos; dor e inchaço nos testículos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Em estudos feitos com voluntários, administraram-se doses únicas de dutasterida de até 40 mg/dia (80 vezes a dose terapêutica), por 7 dias, sem problemas de segurança significativos. Em estudos clínicos, doses de 5 mg ao dia foram administradas aos pacientes, por 6 meses, sem nenhum evento adverso adicional além dos observados com as doses terapêuticas de 0,5 mg.

Não há antídoto específico contra a dutasterida, portanto, em caso de suspeita de superdosagem, deve-se administrar o tratamento sintomático e de suporte apropriado.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0472

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Produzido por:
Catalent Brasil Ltda.
Avenida José Vieira, 446
Indaiatuba - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/12/2015	1119297/15-6	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VERSÃO INICIAL (BULÁRIO ELETRÔNICO)	VP/VPS	Cápsula mole 0,5 mg
12/8/2016	2178296/16-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a Intercambialidade.	NA	NA	NA	NA	ADEQUAÇÃO DO MEDICAMENTO À RDC 58/14 - INCLUSÃO DA FRASE DA INTERCAMBIALIDADE.	VP/VPS	Cápsula mole 0,5 mg
11/07/2017	1421796/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS **VPS** 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula mole 0,5 mg
24/10/2017	2141504/17-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsula mole 0,5 mg
08/04/2021	1346445/21-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsula mole 0,5 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/11/2021	4488177/21-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Cápsula mole 0,5 mg
09/02/2023	0136045/23-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Cápsula mole 0,5 mg
15/08/2023	0857496/23-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsula mole 0,5 mg
27/05/2025	0712864/25-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula mole 0,5 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/01/2026	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula mole 0,5 mg