

## DUTASTERIDA / TAMSULOSINA

Tofiño González MI, De la Hija Díaz MB, Arroyo Pineda V  
Servicio de Farmacia GAP de Talavera de la Reina.

Se trata de la primera combinación a dosis fija comercializada en nuestro país de un inhibidor de la 5  $\alpha$ -reductasa (dutasterida) y un alfabloqueante (tamsulosina). Sus mecanismos de acción complementarios intervienen en la mejoría de los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata, reduciendo el riesgo de retención aguda de orina y de cirugía en pacientes con síntomas de moderados a graves.

Hasta ahora había comercializados dos inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa (finasterida y dutasterida), de eficacia similar y perfil de efectos secundarios comparable, y cuatro alfabloqueantes (alfuzosina, terazosina, doxazosina y tamsulosina) de eficacia similar, aunque con efectos adversos vasodilatadores menos frecuentes que con tamsulosina; se acaba de comercializar un quinto alfabloqueante (silodosina). Las combinaciones más investigadas han sido finasterida más doxazosina y dutasterida más tamsulosina.<sup>1</sup>

### INDICACIONES

La combinación a dosis fijas de dutasterida más tamsulosina (Dt/Ts) está indicada en el tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP), y en la reducción del riesgo de retención aguda de orina (RAO) y de cirugía en pacientes con síntomas de HBP de moderados a graves.<sup>2</sup>

### POSOLÓGIA

Una cápsula vía oral (Dt 0,5 mg / Ts 0,4 mg) cada 24 horas, media hora después de la comida.

La forma farmacéutica es una cápsula dura que contiene *pellets* (gránulos) de liberación modificada de Ts y una cápsula de gelatina blanda con Dt.

Las cápsulas deben tragarse enteras y no masticarse o abrirse, ya que el contacto con el contenido de la cápsula de Dt incluida dentro de la cápsula dura puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea.<sup>2</sup>

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La Dt inhibe las principales isoenzimas de la 5  $\alpha$ -reductasa, encargadas de la conversión de testosterona a  $\alpha$ -dihidrotestosterona, molécula responsable del desarrollo de la HBP. Reduce intensamente los niveles de dihidrotestosterona prostática en un 90% y aumenta los de testosterona en un 20%, lo que se traduce en una disminución del volumen prostático.<sup>2</sup> Posee buena absorción oral, no afectada por la ingesta de alimentos, y una biodisponibilidad del 60%. Se distribuye ampliamente, uniéndose en más del 99,5% a proteínas plasmáticas. Se metaboliza por las isoenzimas hepáticas CYP3A4 y 3A5, y posee una semivida plasmática de 3 a 5 semanas.<sup>3</sup>

La Ts inhibe los receptores adrenérgicos del músculo liso del estroma prostático y del cuello de la vejiga, inhibiendo la contracción de la cápsula prostática, del trigono vesical y del músculo liso de la uretra proximal.<sup>1</sup> Su biodisponibilidad es casi completa, si bien su absorción en el intestino puede verse afectada por los alimentos. Muestra una cinética lineal, se une en un 99% a proteínas plasmáticas y su volumen de distribución es pequeño. La Ts se encuentra en plasma prácticamente inalterada, ya que sufre escaso metabolismo de primer paso. Se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente en orina.<sup>3</sup>

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de la combinación de Dt más Ts en una forma farmacéutica no ha sido estudiada. La autorización de la combinación se basa en un ensayo clínico (Estudio CombAT) multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, con 4.844 varones de 50 años o más, *International Prostate Symptom Score* (IPSS) de 12 o superior, volumen prostático de 30 cc o superior y concentración sérica de antígeno prostático específico (PSA) de 1,5-10 ng/ml. El volumen prostático medio y los niveles de PSA en el momento del reclutamiento eran indicativos de un alto nivel de progresión (55 g y 4,0 ng/ml, respectivamente). Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos: tratamiento combinado Dt más Ts (en dos comprimidos), Dt más placebo y Ts más placebo. La falta de un grupo control con placebo es una limitación del estudio.<sup>4,5</sup>

Los resultados a los dos años mostraron mejorías estadísticamente significativas con la combinación *vs* Dt y Ts, tanto en el IPSS (-6,2 *vs* -4,3 y -4,9 puntos) como en el flujo urinario máximo (2,4 *vs* 1,9 y 0,9 ml/s), aunque en este objetivo no se alcanzaron mejorías clínicamente significativas (superiores a 3 ml/s). En lo que se refiere a la reducción del volumen prostático (-26,9% *vs* -28% y 0%), la mejoría sólo fue significativa frente a Dt.<sup>4</sup>

A los 4 años, el tiempo hasta el primer episodio de RAO o cirugía relacionada con la HBP fue significativamente menor con la terapia combinada en comparación con el de Ts, pero no frente a Dt. La incidencia de RAO y cirugía relacionadas con la HBP fue de 4,2% *vs* 5,2% y 11,9%, respectivamente, lo que supone una reducción absoluta del riesgo de un 1% (no significativa) del tratamiento combinado frente a Dt y del 7,7% frente a Ts.<sup>5</sup>

### SEGURIDAD

En el estudio CombAT la incidencia de reacciones adversas fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento combinado, 28% *vs* 21% en el grupo de Dt y 19% en el de Ts,  $p < 0.001$ . Si bien, las tasas de abandono debido a estos efectos adversos fueron similares (6% en la terapia combinada y 4% en los otros dos grupos).<sup>2,5,6</sup>

Las reacciones adversas más comunes fueron disfunción eréctil (9%), alteración de la libido (4%), eyaculación retrógrada (4%) y falta de la misma (3%).<sup>5</sup>

No se registraron casos de tumor mamario maligno ni de síndrome de iris flácido,<sup>5</sup> a pesar de ello, no se recomienda iniciar la terapia combinada en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas.<sup>2</sup>

Aunque no se encontraron diferencias en cuanto al número de eventos cardiovasculares, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue superior con la terapia combinada en comparación con Dt y Ts (0,9% vs 0,2% y 0,6%, respectivamente).<sup>5</sup>

El valor del PSA en suero disminuye aproximadamente un 50% tras 6 meses de terapia combinada, por lo que es necesario tenerlo en cuenta si se utiliza este parámetro en la detección del cáncer de próstata.<sup>2</sup>

La combinación no se ha estudiado en pacientes con alteración hepática, ni en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que se aconseja su administración con precaución en estos casos.<sup>2</sup>

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

De acuerdo con algunas guías de práctica clínica, el tratamiento combinado de 5-ARI más alfabloqueante debe utilizarse sólo en varones con síntomas moderados-graves y alto riesgo de progresión (volumen prostático de más de 30 cc y PSA superior a 1,4 ng/ml).<sup>6,7</sup>

La combinación de Dt más Ts a dosis fijas, la primera comercializada en nuestro país de un 5-ARI más un alfabloqueante, no ha demostrado ser superior en eficacia o seguridad al uso conjunto de finasterida más doxazosina,<sup>8</sup> y es

de mayor coste. No obstante, puede suponer una alternativa en pacientes tratados con los dos principios activos por separado.

Una limitación de esta combinación a dosis fijas lo constituye el hecho de que el tratamiento con alfabloqueantes parece tener efecto limitado en el tiempo, en cuanto a episodios de RAO y cirugía relacionadas con HBP, motivo por el cual se debe reevaluar a las 4-6 semanas y después a los 3-6 meses. Sin embargo, no existe información suficiente que valore la utilidad de la retirada del alfabloqueante en pacientes en tratamiento combinado.<sup>6,8</sup>

## CONCLUSIONES

1. Se trata de la primera combinación a dosis fijas de un 5 ARI y un alfabloqueante para el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata.
2. La terapia combinada ha demostrado un tiempo inferior hasta el primer episodio de RAO o cirugía relacionada con la HBP frente a Ts, pero no frente a Dt.
3. Lo mismo sucede con el número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con HBP y episodios de RAO.
4. La incidencia de reacciones adversas es superior con la terapia combinada en comparación con la monoterapia.
5. Frente al uso conjunto de finasterida más doxazosina, no ha demostrado ser superior en eficacia o seguridad, y supone mayor coste.
6. Puede ser una alternativa en pacientes en tratamiento con los principios activos por separado.

<b>Presentación:</b>	Duodart® 30 cápsulas duras (39,07 €)
<b>Grupo terapéutico:</b>	G04CA. Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos.
<b>Condiciones de dispensación:</b>	Receta médica. Aportación normal.

## COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

TAMSULOSINA + DUTASTERIDA	1,30 €
DOXAZOSINA	0,27 €
FINASTERIDA	0,36 €
TAMSULOSINA*	0,42 €
FINASTERIDA + DOXAZOSINA	0,63 €
DUTASTERIDA	1,12 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis marzo 2.011

\*Excluidos comprimidos de liberación prolongada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Regional Drugs and Therapeutics Centre. Combodart®. New Drug Evaluation. 2010; (108).
2. Ficha técnica de Duodart®. AEMPS [en línea] 2011. <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=72275&formato=pdf&formulario=FICHAS> [Fecha de consulta: enero 2011]
3. Flórez J. Farmacología Humana. Edición 5ª. Barcelona. Elsevier Masson. 2008.
4. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walter K, Morrill BB et al. Efectos del tratamiento con dutasterida, tamsulosina y del tratamiento combinado en los síntomas del tracto urinario inferior en varones con hiperplasia benigna de próstata y aumento del volumen prostático: resultados del estudio CombAT a los dos años. J Urol. 2008; 179: 616-21.
5. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walter K, Nandy I et al. Efectos del tratamiento combinado con dutasterida y tamsulosina sobre los resultados clínicos en varones con hiperplasia benigna de próstata sintomática: resultados a 4 años del estudio CombAT. Eur Urol. 2010; 57: 123-31.
6. American Urological Association. Guideline on the Management of Bening Prostatic Hyperplasia (BPH). 2010.
7. NICE. Lower urinary tract symptoms. The management of lower urinary tract symptoms in men. May 2010.
8. McConnell, JD. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia (MTOPS Study). N Engl J Med. 2003; 349 (25): 2387-98.

## Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

## 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, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional 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. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000