

## TAMSULOSINA Y SOLIFENACINA EN ASOCIACIÓN

**Sánchez Casanueva T. Sº de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Tomelloso**  
**Aguado Barroso P. Sº de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Manzanares**

Es la primera asociación a dosis fijas entre un antagonista de los receptores  $\alpha 1$  adrenérgicos y los colinérgicos, indicada para el tratamiento de síntomas irritativos y obstructivos en aquellos pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos en monoterapia. Esta combinación comercializada ha demostrado ser no inferior a tamsulosina en relación con la mejora del Índice Internacional de Síntomas Prostáticos.

### INDICACIONES

La combinación de tamsulosina (Tam) y solifenacina (Sol) está indicada para el tratamiento de los síntomas de llenado de moderados a graves (urgencia, aumento de la frecuencia miccional) y de los síntomas de vaciado asociados a la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en hombres que no están respondiendo adecuadamente al tratamiento con monoterapia <sup>1,2</sup>.

### POSOLOGÍA

La posología máxima es de un comprimido de Sol 6mg/ Tam 0,4 mg una vez al día tomado con o sin alimentos.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y con insuficiencia hepática moderada. En aquéllos con insuficiencia hepática grave, su uso está contraindicado <sup>1,2</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Sol es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores muscarínicos, con una mayor afinidad por los M3. Mejora los problemas de la función de llenado relacionados con la acetilcolina liberada no neuronalmente.

Tam es un antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha 1A$  y  $\alpha 1D$ . Mejora los síntomas de vaciado, aliviando la obstrucción mediante la relajación del músculo liso de la próstata, del cuello de la vejiga y la uretra. También mejora los síntomas de llenado <sup>1,2</sup>.

Tras múltiples dosis, la concentración plasmática máxima de Sol se consigue a las 4,27-4,76 horas y de Tam a las 3,47-5,65 horas. Tras una única administración, la vida media de Sol osciló de 49,5-53,0 horas y la de Tam de 12,8-14,0 horas. Sol y Tam se metabolizan ampliamente por el hígado y tienen una elevada unión a proteínas plasmáticas <sup>1,2</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

El cuestionario para calcular el Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) consta de 7 preguntas relacionadas con diferentes Síntomas del Tracto Urinario Inferior (STUI). Las respuestas, según la frecuencia de cada síntoma, se puntúan de 0 a 5. La suma de los puntos de todas las respuestas determina la severidad del cuadro: leve (< 8), moderada (8 - 19), severa (> 20) puntuándose de 0 a 5 <sup>3</sup>. En el IPSS-Qol <sup>4</sup> se incluye una octava pregunta sobre el impacto de los síntomas en la calidad de vida. Los STUI más comunes son <sup>5</sup>:

- Obstructivos (mecánicos o de vaciado): dificultad inicial, chorro débil/lento, goteo postmiccional, micción intermitente, vaciado incompleto, etc.
- Irritativos (dinámicos o de llenado): polaquiuria, nocturia, urgencia miccional, incontinencia de urgencia, dolor suprapúbico, etc.

- En el ensayo clínico **NEPTUNE** <sup>6</sup>, fase 3, doble ciego y multicéntrico, se comparó la eficacia de la combinación de Sol+Tam OCAS (sistema oral de absorción controlada) durante 12 semanas en hombres  $\geq 45$  años con STUI. El objetivo primario fue el cambio del IPSS y de la puntuación total de urgencia y frecuencia (TUFS).

Se aleatorizaron 1334 pacientes con una proporción 1:1:1:1 a recibir: placebo (n= 341), Tam OCAS 0,4 mg (n= 327), Sol 6 mg+Tam OCAS 0,4mg (n=339), Sol 9 mg+Tam OCAS 0,4mg (n=327).

Sol 6 mg+Tam OCAS 0,4 mg no fue inferior a Tam OCAS 0,4 mg (p= 0,001) en la mejora del IPSS, sin embargo con la combinación de Sol 9 mg+Tam OCAS 0,4mg no se demostró la no inferioridad. Sol 6 mg+Tam OCAS 0,4 mg fue estadísticamente superior a Tam OCAS 0,4 mg (p= 0.025) en la mejora del valor basal de la TUFS, no así la combinación de Sol 9 mg+Tam OCAS 0,4mg.

- En el ensayo clínico doble ciego, randomizado y multicéntrico **ASSIST** <sup>7</sup>, en varones  $\geq 50$  años con STUI y con vejiga hiperactiva a pesar de estar en tratamiento con Tam durante  $\geq 6$  semanas, se estableció como objetivo principal la media de episodios de urgencia miccional durante 24 horas respecto a la situación basal.

Se aleatorizaron 638 pacientes a recibir durante 12 semanas Tam 0,2 mg+placebo (n= 215), Tam 0,2 mg+Sol 2,5 mg (n= 210) o Tam 0,2 mg+Sol 5 mg (n= 213). Se observó una mejora significativa en la media de episodios de urgencia miccional con la asociación Tam 0,2 mg+Sol 5 mg (-2,36) frente a Tam 0,2 mg+placebo (-1,93, p= 0,049). El número de micciones durante 24 horas se redujo en 1,27 episodios con Tam 0,2 mg+Sol 2,5 mg y en 1,06 episodios con Tam 0,2 mg+Sol 5 mg, cambios significativamente superiores respecto a la combinación de Tam 0,2 mg+placebo (-0,22 episodios, p<0,001 respectivamente).

- En otro estudio aleatorizado, triple ciego, multicéntrico <sup>8</sup> se incluyeron 168 hombres con una edad  $\geq 50$  años con HBP y con STUI. 156 pacientes se randomizaron e incluyeron en el análisis por intención de tratar, los cuales recibieron durante 4 semanas una única dosis diaria de Tam 0,2 mg (n= 80) o Tam 0,2 mg+Sol 5 mg (n= 76), posteriormente todos fueron tratados durante 8 semanas con la combinación de Tam 0,2 mg+Sol 5 mg. El objetivo primario fue comparar el cambio en el IPSS y en el IPSS-Qol a la semana 4 respecto al valor basal. No se encontraron diferencias significativas en el IPSS entre el grupo tratado con Tam 0,2 mg y el tratado con Tam 0,2 mg+Sol 5 mg (-4,9 vs. -5,4). Las diferencias observadas en el IPSS-Qol sí que fueron significativas (-0,6 vs. -1,1; p< 0,05).

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante los estudios clínicos de registro de 12 semanas fueron: sequedad de boca (9,5 %), estreñimiento (3,2 %) y dispepsia (2,4 %). Otras reacciones adversas frecuentes fueron mareos (1,4 %), visión borrosa (1,2 %), fatiga (1,2 %) y trastorno de la eyaculación (1,5 %). La retención urinaria aguda (0,3 %), fue la reacción adversa más grave observada. Las reacciones adversas en la población de edad avanzada fueron similares a las de la población más joven<sup>1,2</sup>.

En el estudio de extensión **NEPTUNE II**<sup>9</sup> la combinación de Sol y Tam OCAS 0,4 mg fue bien tolerada durante un tratamiento a largo plazo de un máximo de 52 semanas, con una incidencia de retención urinaria aguda del 0,7%.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Diversas comparaciones indirectas y algunas directas han demostrado que diferentes antagonistas  $\alpha 1$  adrenérgicos tienen una eficacia similar a las dosis habituales<sup>10,11</sup>. Se recomienda la combinación entre un antagonista  $\alpha 1$  adrenérgico y un antagonista muscarínico en pacientes con un bajo volumen residual postmiccional y síntomas irritativos a pesar del tratamiento en monoterapia con un inhibidor de la 5 $\alpha$  reductasa<sup>10,12,13</sup>.

Un reciente estudio, basado en datos económicos del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, concluye que Sol 6mg+Tam

es un tratamiento más coste-eficaz que la combinación de Tam+tolterodina: -99 libras al año y una mejora de + 0,002 años de vida ajustados por calidad<sup>14</sup>.

La combinación entre un antagonista  $\alpha 1$  adrenérgicos y un inhibidor de la 5 $\alpha$  reductasa se recomienda en pacientes con STUI moderados-graves, con un volumen prostático > 40 ml y con una respuesta inadecuada a la monoterapia con un inhibidor de la 5 $\alpha$  reductasa<sup>10,12,13</sup>. Esta combinación de fármacos a dosis fijas podría mejorar la adherencia, siendo ésta una de sus principales ventajas.

## CONCLUSIONES

1. La combinación solifenacina 6 mg + tamsulosina 0,4 mg, en estudios comparativos con tamsulosina 0,4 mg, ha demostrado no inferioridad en la mejora de síntomas prostáticos, y superioridad en la puntuación de urgencia y frecuencia.
2. Otros estudios comparativos con tamsulosina, con dosis diferentes a las comercializadas, muestran mejoras con la combinación en los episodios de urgencia miccional y en el IPSS-QoL.
3. Esta asociación podría mejorar la adherencia en los casos en que se requiera esta terapia combinada.
4. No se dispone de estudios comparativos que determinen que esta combinación es significativamente más eficaz que otras posibles entre un antagonista  $\alpha 1$  adrenérgico y un antagonista muscarínico.

**Presentaciones:** Vesomni®, Volutsa® 6 / 0,4mg 30 comprimidos de liberación modificada (56,73 €).

**Grupo terapéutico:** G04CA - Antagonistas alfa-adrenoceptores (hiperplasia prostática).

**Condiciones de dispensación:** Receta médica. Aportación normal.

## COSTE TRATAMIENTO / AÑO COMPARATIVO

Tamsulosina + Solifenacina 0,4/6 mg/24 h	689,85 €
Tamsulosina 0,4 mg/24 h	131,40 €
Solifenacina 5 mg/24 h	609,55 €
Oxibutinina 5 mg/8 h	76,65 €
Doxazosina 4 mg/24 h	94,90 €
Terazosina 5 mg/24 h	98,55 €
Toleteridona 4mg LR/24 h	372,30 €
Tamsulosina + Dutasterida 0,4/0,5 mg/24 h	474,50€
Oxibutinina transdérmica 2 parches semana 3,9 mg/24 h	547,50 €

Fuente: Nomenclátor de facturación Junio 2015.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Volutsa®. Laboratorios Rovi, S.A. Autorizada Marzo de 2014.
2. Ficha técnica de Vesomni®. Astellas Pharma, S.A. Autorizada Marzo de 2014.
3. Oliver JA, Carballido JA, Gómez JJ, San José LA. Hiperplasia prostática benigna. *Medicine*. 2005;8:6033-45.
4. Johnson TV, Abbasi A, Ehrlich SS, Kleris RS, Owen-Smith A, Raison CL, et al. IPSS quality of life question: a possible indicator of depression among patients with lower urinary tract symptoms. *Can J Urol*. 2012;19(1):6100-4.
5. Brenes F J, Pérez N, M. Pimienta M, Dios J M. Hiperplasia benigna de próstata. Abordaje por el médico de Atención Primaria. *SEMERGEN*. 2007;33(10):529-39.
6. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol*. 2013;64(6):1003-12.
7. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms-ASSIST, randomized controlled study. *Urology*. 2011;78(1):126-33.
8. Lee SH, Byun SS, Lee SJ, Kim KH, Lee JY. Effects of initial combined tamsulosin and solifenacin therapy for overactive bladder and bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, multicenter study. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(3):523-9.
9. Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol*. 2015;67(2):262-70.
10. Oelke M, Bachmann A, Descoteaux A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 2013;64(1):118-40.
11. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64:1081-8.
12. Cunningham GR, Kadmon D. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accedido el: 01/04/2015) Disponible en: <http://uptodate.sescam.csinet.es/contents/medical-treatment-of-benign-prostatic-hyperplasia>.
13. The management of lower urinary tract symptoms in men. NICE clinical guideline 97 (2010). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97/evidence/cg97-lower-urinary-tract-symptoms-full-guideline>.
14. Nazir J, Heemstra L, van Engen A, Hakimi Z, Ivanescu C. Cost-effectiveness of a fixed-dose combination of solifenacin and oral controlled adsorption system formulation of tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol*. 2015;15:41.

## Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martínez Cruz S, Rubio Salvador AR, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

## Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



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.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012