

# Dutasterida (DCI)/tamsulosina (DCI)



**No supone avance terapéutico:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

<b>NUEVA ASOCIACIÓN</b>	
<b>DENOMINACIÓN</b>	
Dutasterida (DCI)/tamsulosina (DCI)	
<b>MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)</b>	
Duodart® (GlaxoSmithKline)	
<b>GRUPO TERAPÉUTICO</b>	
G04CA - Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos.	
<b>COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO</b>	
<b>Principio Activo</b>	<b>Coste diario en euros</b>
<b>Dutasterida/tamsulosina</b>	<b>1,30 €</b>
Dutasterida+tamsulosina (*)	1,93 €
Finasterida+doxazosina (*)	0,73 €
Finasterida+tamsulosina (*)	1,21 €
Dutasterida	1,12 €
Tamsulosina	0,81 €

(\*) Administración conjunta en diferentes preparados  
Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

## RESUMEN

- La asociación dutasterida/tamsulosina a dosis fijas (DU/TA) ha sido autorizada para el tratamiento sintomático de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y como medio para reducir los episodios de retención aguda de orina y la necesidad de cirugía en pacientes con síntomas de moderados a graves.
- Sólo se dispone de un ensayo clínico aleatorio en el que se comparó la combinación de DU+TA (administrados por separado) frente a estos fármacos en monoterapia. El tratamiento con DU+TA mostró una eficacia significativamente mayor, en cuanto a reducir el riesgo de retención urinaria aguda o la necesidad de cirugía, frente a TA en monoterapia, pero no frente a DU.
- Las reacciones adversas fueron más frecuentes con DU+TA que con sus componentes en monoterapia, sin observarse diferencias en la tasa de abandonos. La incidencia de insuficiencia cardíaca fue mayor en los pacientes tratados con TA (sola o combinada); mientras que, las manifestaciones de alteraciones en la eyaculación y disfunción eréctil fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron tratamiento con DU (sola o combinada).
- Las recomendaciones disponibles en nuestro medio proponen el tratamiento combinado con un alfabloqueante y un inhibidor de la 5-alfa reductasa (5-ARI) en caso de respuesta insuficiente al tratamiento en monoterapia, en los pacientes con HBP con síntomas moderados o graves, aumento del volumen prostático o niveles de PSA >1,4 y un elevado riesgo de progresión de la enfermedad.
- La información disponible sobre los resultados del tratamiento combinado con DU y TA está limitada a un único estudio, siendo muy escasa la evidencia sobre el papel en terapéutica de la administración de combinaciones a dosis fijas de un inhibidor de la 5-ARI y un alfabloqueante en el tratamiento de la HBP. Adicionalmente, la nueva asociación DU/TA resulta considerablemente más cara que otras combinaciones de finasterida junto a un alfabloqueante, frente a las que no ha mostrado ventajas significativas.

## Clasificación



**No valorable. Información insuficiente:** La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



**Modesta mejora terapéutica:** La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



**No supone avance terapéutico:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



**Importante mejora terapéutica:** La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



**Aporta en situaciones concretas:** La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.



**La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.**

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

**Centro Andaluz de Información de Medicamentos**  
CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4  
Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es  
www.easp.es

**QUÉ ES**

La asociación a dosis fijas de dutasterida/tamsulosina (DU/TA) está indicada en el tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y como medio para reducir el riesgo de retención aguda de orina y la necesidad de cirugía en dichos pacientes (1).

**CÓMO ACTÚA**

Los dos medicamentos actúan mediante mecanismos de acción complementarios. La DU inhibe las isoenzimas 5 alfa-reductasas de tipo 1 y 2 (5-ARI), responsables de la conversión de testosterona en 5 alfa-dihidrotestosterona, principal andrógeno responsable del crecimiento de la próstata. Los alfabloqueantes actúan inhibiendo los receptores adrenérgicos y, en el caso de la TA, inhibiendo los receptores alfa-1A y alfa-1D, relajando el tono del músculo liso prostático y del cuello de la vejiga, sin tener ningún efecto sobre el tamaño de la próstata (1).

**EFICACIA**

En el estudio *CombAT* no se utilizó la nueva asociación a dosis fijas DU/TA (1), sino que se administraron sus componentes por separado (DU+TA). Se trata de un ensayo aleatorio a doble ciego en el que participaron durante cuatro años 4.844 hombres  $\geq 50$  años con sintomatología moderada-grave (puntuación según el IPSS  $\geq 12$ ), volumen prostático  $\geq 30$  ml y niveles de PSA  $\geq 1,5$  ng/ml. El estudio presentaba tres brazos de tratamiento: DU+TA (0,5 mg+0,4 mg) y DU o TA asociados con placebo. A los 2 años de iniciarse el ensayo se observó un cambio medio en el índice IPSS de -6,2 con DU+TA, frente a -4,3 con TA y -4,9 puntos con DU (2). Aunque dichas diferencias alcanzaron significación estadística, se ha cuestionado su significación clínica al considerar que ésta se alcanza cuando existe una diferencia mínima de 3 puntos en el IPSS (3); si bien, para la EMA bastarían con sólo 2 puntos de diferencia (4).

Tras concluir el estudio, a los 4 años, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de retención urinaria aguda o la necesidad de cirugía con DU+TA (4,2%) frente a TA (11,9%), pero no frente a DU (5,2%). Mientras que el cambio medio ajustado en el IPSS a los 48 meses de tratamiento, fue similar al observado a los 2 años: -6,3 puntos para DU+TA frente a -3,8 puntos para TA y -5,3 puntos para DU (5).

No se dispone de estudios comparativos frente a otras asociaciones de 5-ARI+alfabloqueante, como: finasterida+doxazosina, finasterida+TA, etc.

**SEGURIDAD**

La incidencia de efectos adversos con DU+TA (28%) fue significativamente mayor que con DU (21%) y TA (19%); si bien, la tasa de abandonos por esta causa abandonos fue similar en los diferentes grupos de tratamiento. Se registró mayor incidencia de insuficiencia cardiaca con DU+TA (0,9%) que con TA (0,6%) y con DU (0,2%) (5,6).

El uso de DU se ha asociado a disminución de la libido y disfunción eréctil, así como reducción del volumen eyaculatorio y ginecomastia en algunos

pacientes. Por su parte TA, como los demás alfabloqueantes, puede producir mareos, hipotensión ortostática, síncope y alteraciones en la eyaculación. La administración conjunta de ambos medicamentos parece aumentar la frecuencia de trastornos de la eyaculación (1,7,8).

**OTRAS ALTERNATIVAS**

El tratamiento con alfabloqueantes, al relajar la próstata y el cuello vesical, mejora los síntomas y el flujo urinario al reducir la resistencia a la salida de orina. Constituyen el tratamiento de elección para prevenir la retención urinaria aguda, sin presentar ningún efecto sobre el volumen de la próstata (7,9,10). La respuesta al tratamiento con alfabloqueantes se hace evidente al cabo de las 4-6 semanas (3,7,10). Actualmente se utilizan alfuzosina y TA que son uroselectivos, presentando mejor tolerancia. Los efectos secundarios (hipotensión ortostática) se pueden minimizar al administrarlos por la noche y comenzar con dosis baja (3,7). Aunque no se han llevado a cabo estudios comparativos, diversos meta-análisis muestran una eficacia similar de los diferentes alfabloqueantes frente a los síntomas del tracto urinario inferior (6,8).

Los 5-ARI (finasterida, DU), constituyen una alternativa adecuada para los pacientes con síntomas de moderados a graves y un volumen prostático superior a 50 ml. Han mostrado inducir mejoría a largo plazo, sobre la sintomatología y el ritmo del flujo, reduciendo significativamente el volumen prostático y el riesgo de progresión de la HBP (7,9,10,11). No se han realizado estudios comparativos entre ellos; si bien, la evidencia disponible sugiere un perfil comparable de eficacia y seguridad de finasterida y DU (6). La respuesta a los 5-ARI puede diferirse hasta 6 meses de iniciado al tratamiento (3,7,10).

Las recomendaciones disponibles en nuestro medio sobre el tratamiento de los pacientes con HBP proponen el tratamiento combinado con 5-ARI y alfabloqueantes en caso de sintomatología moderada-grave (IPSS entre 8 y 20), aumento del volumen y niveles de PSA  $>1,4-1,5$  ng/ml (3,7,10), al constituir factores pronósticos de progresión de la enfermedad (3,7). Existen estudios que ponen

de manifiesto que resulta posible retirar el alfabloqueante del tratamiento combinado a los 6-12 meses sin que recurran los síntomas (3,6).

Se han realizado diversos estudios sobre tratamientos combinados para la HBP. El primero con cierto interés fue el estudio *MTOPS* (finasterida+doxazosina), que mostró que la combinación era el doble de eficaz que cada uno de los medicamentos por separado (8), si bien, las diferencias sobre la sintomatología, aunque eran estadísticamente significativas, no lo fueron desde el punto de vista clínico (3,10).

**LUGAR EN TERAPÉUTICA**

La información disponible sobre la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con DU y TA se limita a un único estudio; por otra parte, es muy escasa la evidencia disponible para establecer el papel en terapéutica de las combinaciones a dosis fijas de un 5-ARI junto a un alfabloqueante en el tratamiento de la HBP. El tratamiento combinado (alfabloqueante+5-ARI) podría considerarse en pacientes con próstata aumentada ( $>30$  gr), síntomas urinarios moderados o graves, PSA  $>1,4$  ng/ml y elevado riesgo de progresión, que no hayan tenido suficiente respuesta al tratamiento previo con un solo fármaco, con expectativa de tratamiento a largo plazo (superior a 1 año) y ausencia de problemas cardiovasculares en el paciente (insuficiencia cardiaca) (3,12).

Dado que los plazos de tiempo establecidos para la revisión de los pacientes con HPB que inician el tratamiento con alfabloqueantes y 5-ARI son diferentes, el uso de combinaciones a dosis fijas no parece aconsejable, al menos, durante las fases iniciales del tratamiento. Adicionalmente, en algunos ensayos se ha puesto de manifiesto que es posible la retirada del alfabloqueante del tratamiento combinado a los 6-12 meses sin recurrencia de los síntomas (3,6).

Aunque el coste diario del tratamiento con DU/TA es menor que el del tratamiento combinado por separado (DU+TA), resulta considerablemente más caro que el tratamiento con otras combinaciones de finasterida junto a un alfabloqueante, frente a las que no ha mostrado ventajas significativas.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Ficha Técnica de Duodart® (dutasterida/tamsulosina). Laboratorios GlaxoSmithKline, 2010 mayo. Disponible en URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTécnicas.do?metodo=buscar>
- 2- Roehrborn CG et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol* 2009; 55(2): 461-71.
- 3- NHS. The management of lower urinary tract symptoms in men. NICE clinical guideline 97. London; 2010. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12984/48554/48554.pdf>
- 4- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Urorec. International Nonproprietary Name: silodosin. Procedure No. EMEA/H/C/001092. Doc.Ref.: EMA/793234/2009. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001092/WC500074183.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001092/WC500074183.pdf)
- 5- Roehrborn CG et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symp-

- 6- Combodart®. New Drug Eval 2010; (108).
- 7- Castiñeiras J et al. Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para atención primaria. *Actas Urol Esp* 2010; 34(1): 24-34.
- 8- Dutasteride (Avodart) with tamsulosin (Flomax) for benign prostatic hyperplasia. *Med Lett Drugs Ther* 2008; 50(1296): 79-80.
- 9- Siami P et al. Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart® and Tamsulosin) trial rationale and study design. *Contemp Clin Trials* 2007; 28(6): 770-9.
- 10- Hipertrofia benigna de próstata. Cáncer de próstata. Proceso asistencial integrado. 2ª ed. Sevilla: Consejería de Salud. 2005.
- 11- Vilaseca Canals J, coordinador. Guía Terapéutica en Atención Primaria. Basada en la selección razonada de medicamentos. 4ª ed. Barcelona: SEMFYC, 2010. Disponible en URL: [www.guiaterapeutica.net](http://www.guiaterapeutica.net)
- 12- Junta de Andalucía. Contrato Programa: Áreas de mejora en prescripción. Medicamentos para la HBP. Áreas de Mejora en Uso Racional de Medicamentos e indicadores de monitorización. 2010. Disponible en URL: <http://10.234.23.178:84/sites/Pruebas/default.aspx>