

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUOMO HP 2/5****CÁPSULAS****DUOMO HP 2/5 Cápsulas**

DOXAZOSINA + FINASTERIDA

CÁPSULAS

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula contiene:

Doxazosina (como mesilato)2 mg

Finasterida.....5 mg

Excipientes:

Cápsula con comprimido de Doxazosina: Lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina (a) c.s.p.

Comprimido recubierto de Finasterida: Almidón pregelatinizado, docusato de sodio, povidona K-30, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, lactosa monohidrato c.s.p.

(1) Recubrimiento: Mezcla de hipromelosa y macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.

Lubricación: Talco

Composición de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio, colorante D&C amarillo N°10, colorante F&C azul brillante N°1

(a) Corresponde a las especificaciones técnicas de Avicel PH-102 o su equivalente en grado técnico.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral**FARMACOLOGÍA:****INTRODUCCIÓN**

La doxazosina, pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como alfabloqueantes. Bloquea selectiva y competitivamente los receptores postsinápticos alfa-1 adrenérgicos, produciendo de este modo vasodilatación periférica.

El finasterida es un fármaco antiandrogénico derivado no hormonal de los esteroides. Es un compuesto 4-azasteroideo sintético, inhibidor específico competitivo de la enzima intracelular 5 α -reductasa de tipo II que metaboliza la testosterona para convertirla en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona (DHT).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La doxazosina actúa relajando los músculos de la próstata y cuello de la vejiga a través del bloqueo selectivo de los receptores alfa-adrenérgicos, disminuyendo la resistencia uretral y aliviando la obstrucción y los síntomas de la HPB en 1 a 2 semanas.

El aumento de la próstata en la HPB se debe al efecto de la dihidrotestosterona (DHT), que es una sustancia originada a partir del metabolismo de la testosterona por la enzima 5-alfa reductasa. El Finasterida actúa inhibiendo la acción de esta enzima en la próstata, promoviendo la reducción del volumen prostático y el alivio de los síntomas obstructivos urinarios. El efecto clínico del Finasterida es observable luego de unos pocos meses de uso.

EFICACIA CLÍNICA

Estudios clínicos

Finasterida para la hiperplasia prostática benigna

Antecedentes

La hiperplasia prostática benigna (HPB), un aumento de volumen no maligno de la próstata en los hombres de edad avanzada, puede causar síntomas urinarios molestos (intermitencia, debilidad del chorro, esfuerzo, urgencia urinaria, poliaquiuria, vaciado incompleto). El finasterida, un inhibidor de la 5-alfa reductasa (5AR), bloquea la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona, reduce el tamaño de la próstata y se usa frecuentemente para tratar los síntomas asociados con la HPB.

Objetivos

Comparar la efectividad y los datos clínicos del finasterida versus placebo y controles activos en el tratamiento de los síntomas de las vías urinarias inferiores (SVUI).

Estrategia de búsqueda

Se buscó en The Cochrane Library (que incluye la CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews [Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas]), la DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), la HTA (Health Technology Assessments), y CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials [Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados] que incluye EMBASE y MEDLINE), LILACS (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information) y Google Scholar de ensayos controlados aleatorios (ECA). También se realizaron búsquedas manuales en revisiones sistemáticas, referencias y guías de práctica clínica.

Criterios de selección

Los ensayos aleatorios en idioma inglés con brazos con placebo o activos, con una duración de al menos seis meses.

Obtención y análisis de los datos

JT extrajo los datos, que incluían las características de los pacientes, los resultados y los daños. El resultado primario fue el cambio de la puntuación en una escala de síntomas urinarios validada, como el AUA/IPSS. Un cambio clínicamente significativo se definió como 4 puntos. También se categorizaron los resultados por la duración del ensayo de ≤ 1 año (corto plazo) y > 1 año (largo plazo).

Resultados principales

El finasterida mejoró consistentemente las puntuaciones de los síntomas urinarios más que el placebo en los ensayos de más de un año de duración y significativamente bajó el riesgo de progresión de la HPBES (retención urinaria aguda, riesgo de cirugía, ≥ 4 puntos de aumento en la AUASI/IPSS). En comparación con la monoterapia con un bloqueador alfa, el finasterida fue menos efectivo que la doxazosina o la terazosina, pero igualmente efectivo comparado con la tamsulosina. La doxazosina y la terazosina tuvieron significativamente más probabilidad que el finasterida de mejorar el flujo máximo de orina y la nicturia, versus el finasterida. Versus la tamsulosina, el flujo máximo de orina y la CdV mejoraron igual que con el finasterida. Sin embargo, el finasterida se asoció con un riesgo menor de cirugía comparado con la doxazosina, pero no con la terazosina, mientras el finasterida y la doxazosina no fueron diferentes en el riesgo de retención urinaria aguda. Dos ensayos pequeños informaron que no hubo diferencias de las puntuaciones de los síntomas urinarios entre el finasterida y la tamsulosina. La finasterida + doxazosina y la monoterapia con doxazosina mejoraron igualmente los síntomas urinarios (≥ 4 puntos mejoría).

Con el finasterida, hubo un riesgo mayor de trastornos de la eyaculación, impotencia y disminución de la libido versus placebo. Versus la doxazosina, el finasterida tuvo un riesgo menor de astenia, mareos e hipotensión postural, y versus la terazosina, el finasterida tuvo un riesgo significativamente menor de astenia, mareos e hipotensión postural.

Conclusiones de los autores

El finasterida mejora los síntomas urinarios a largo plazo versus placebo, pero es menos efectivo que la doxazosina. El tratamiento combinado a largo plazo con bloqueadores alfa (doxazosina,

terazosina) mejora significativamente más los síntomas que la monoterapia con finasterida. El finasterida + doxazosina mejora igualmente (y clínicamente) los síntomas que la doxazosina sola. En comparación con la doxazosina, el finasterida + la doxazosina parece mejorar los síntomas urinarios sólo en los hombres con próstatas medianas (25 a < 40 ml) o grandes (\geq 40 ml), pero no en los hombres con próstatas pequeñas (< 25 ml).

Al comparar el tratamiento a corto y largo plazo, el finasterida no mejora los síntomas en mayor grado que el placebo a corto plazo, aunque sí a largo plazo; no obstante, la magnitud de las diferencias fue muy pequeña (desde < 1,0 punto a 2,2 puntos). La doxazosina mejora los síntomas mejor que el finasterida a corto y a largo plazo, con la magnitud de las diferencias \sim 2,0 puntos y 1,0 punto, respectivamente. El finasterida + la doxazosina mejora las puntuaciones versus el finasterida solo a corto y a largo plazo, con las diferencias de medias \sim 2,0 puntos en ambos puntos temporales. El finasterida + la doxazosina versus la doxazosina mejora las puntuaciones por igual a corto y largo plazo.

Los efectos adversos relacionados con el finasterida son raros; no obstante, los hombres que toman el finasterida están en mayor riesgo de impotencia, disfunción eréctil, disminución de la libido y trastornos de la eyaculación, versus placebo. Versus la doxazosina, que tiene tasas mayores de mareos, hipotensión postural y astenia, los hombres que toman el finasterida están en mayor riesgo de impotencia, disfunción eréctil, disminución de la libido y trastornos de la eyaculación. El finasterida reduce significativamente la astenia, la hipotensión postural y los mareos versus la terazosina. El finasterida disminuye significativamente el riesgo de astenia, mareos, trastornos de la eyaculación y de hipotensión postural, versus finasterida + terazosina.

Finasterida sólo o en combinación para el tratamiento de los síntomas urinarios molestos compatibles con HPB.

Objetivos

Se evaluó la eficacia y los daños del finasterida, solo o en combinación, versus placebo o control, para el tratamiento de los síntomas urinarios molestos compatibles con HPB.

Métodos

Criterios para la inclusión de los estudios para esta revisión.

Tipos de estudios

Ensayos controlados aleatorios (ECA) de seis meses o más de duración.

Tipos de participantes

Hombres con HPB sintomática determinada por los síntomas urinarios o las puntuaciones de escalas de síntomas. No se consideraron elegibles los estudios que reclutaron hombres que presentaban o habían sido tratados por hematuria.

Tipos de intervenciones

Finasterida en comparación con placebo, controles farmacológicos activos, fitoterapia, tratamiento quirúrgico (RTUP) y con intervenciones mínimamente invasivas (p.ej., AATU y TMTU). Se evaluó el finasterida solo o en combinación con otras intervenciones. Debido al efecto clínico relativamente lento del finasterida, los ensayos tuvieron una duración mínima de ≥ 6 meses (Stoner 1992).

Tipos de medida de resultado

Medidas de resultado principales

El resultado clínico primario fue la mejoría de los síntomas urológicos evaluada por las puntuaciones de escalas de síntomas validadas, como el IPSS y el AUASI (rango 0 a 35, en las que una puntuación mayor indica síntomas peores). Un cambio clínicamente importante se define como un cambio de 4 puntos con relación al valor inicial (Barry 1995).

Medidas de resultado secundarias

Los resultados clínicos secundarios fueron la progresión de la HPB (definida como un aumento en el punto final ≥ 4 puntos con relación al valor inicial en las escalas IPSS/AUASI; retención urinaria aguda; o la necesidad de una cirugía), el flujo máximo de orina (medido en ml/s (mililitros por segundo), el tamaño de la próstata (medido en cc [centímetros cúbicos]), el volumen residual después del vaciamiento (cc), la nicturia, la calidad de vida (CdV) y los daños (relacionados con los fármacos o de todas las causas). No se evaluó el uso del finasterida para la quimioprevención del cáncer de próstata.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resumen de los resultados principales

Esta revisión analizó 23 ensayos y 21 945 hombres. El seguimiento varió desde seis a 48 meses. Se describió el 91% de los ensayos (21/23) como cegados. En dos ensayos, hubo inequívocamente cegamiento simple y en otros tres probablemente también lo hubo. Catorce ensayos se describieron como a doble ciego, pero sin otra descripción. Sólo dos ensayos describieron que los pacientes y los investigadores estaban cegados. No se mencionó el cegamiento en otros dos ensayos controlados con placebo. La ocultación de la asignación fue adecuada en el 26% (6/23) y fue incierta en el 74% (17/23) de los ensayos incluidos.

Finasterida versus placebo

En los resultados de menos de un año, hay pruebas pequeñas de que el finasterida mejoró las puntuaciones de los síntomas versus placebo, aunque puede ser parcialmente atribuible a un efecto placebo progresivo, a largo plazo (Rief 2002). De cuatro ensayos con resultados medidos desde dos a cuatro años, sólo un ensayo indicó que el finasterida mejoró las puntuaciones clínicas, aunque en los cuatro ensayos el finasterida mejoró significativamente las puntuaciones versus placebo. El finasterida también disminuyó, en los resultados medidos después de un año, el riesgo absoluto de

progresión (aumento de ≥ 4 puntos), y de retención urinaria aguda y el riesgo absoluto de una cirugía.

En los hombres con próstatas grandes (> 40 cc), el finasterida mejoró significativamente las puntuaciones de los síntomas versus los hombres con próstatas pequeñas (≤ 40 cc) que tomaban finasterida. En los hombres con próstatas pequeñas (< 25 ml), medianas (25 a < 40 ml) y grandes (≥ 40 ml), el finasterida disminuyó moderadamente el riesgo absoluto de progresión (aumento ≥ 4 puntos). A los cuatro años, el finasterida versus placebo disminuyó significativamente los riesgos de retención urinaria aguda y de cirugía, o ambos, en los hombres más jóvenes (45 a < 65 años) y en los hombres de edad avanzada (≥ 65 años); entre los hombres que tomaban el finasterida, los de edad avanzada tuvieron un riesgo mayor de progresión que los hombres más jóvenes. En la comparación del tratamiento a corto plazo (seis a 12 meses) con el tratamiento a largo plazo (> 1 año), MTOPS informó que no hubo diferencias de la mejoría de la mediana en la escala AUASI al año, pero una diferencia significativa de la mediana a los cuatro años. Los efectos adversos relacionados con el finasterida fueron raros; no obstante, los hombres que recibieron finasterida tuvieron mayor riesgo de impotencia, disfunción eréctil, disminución de la libido y de trastornos de la eyaculación, versus placebo.

Finasterida versus doxazosina

El bloqueador alfa, doxazosina, mejoró significativamente las puntuaciones de los síntomas versus el finasterida al año y a los cuatro años. Tanto la doxazosina como el finasterida mejoraron clínicamente las puntuaciones en ambos puntos temporales. Al año, no se encontraron diferencias significativas del riesgo absoluto de retención urinaria aguda y de cirugía. A los cuatro años, el finasterida disminuyó significativamente el riesgo absoluto de cirugía en un 2%, pero hubo un riesgo absoluto no significativo de progresión (aumento ≥ 4 puntos). En los hombres con próstatas pequeñas que recibieron finasterida, se produjo un aumento pequeño del riesgo absoluto de progresión. En los hombres de los grupos con próstatas medianas y grandes que recibieron doxazosina, hubo un aumento pequeño del riesgo absoluto de progresión. Hubo escasos efectos adversos relacionados con los fármacos; ninguno fue mayor de 5 por 100 personas-años de seguimiento. El finasterida tuvo tasas mayores de disfunción eréctil, de disminución de la libido y de eyaculación anormal, mientras que la doxazosina tuvo tasas mayores de mareos, hipotensión postural y astenia.

Finasterida versus tamsulosina

Dos ensayos pequeños, de seis meses de duración, informaron mejorías clínicamente significativas (disminución ≥ 4 puntos en las escalas AUASI/IPSS) con el finasterida y la tamsulosina, pero sin diferencia entre ellos. Los efectos adversos relacionados con los fármacos fueron escasos y no significativamente diferentes.

Finasterida versus terazosina

Al año, la terazosina mejoró significativamente las puntuaciones de los síntomas versus el finasterida, lo que también fue clínicamente significativo (disminución ≥ 4 puntos en las escalas

AUASI/IPSS). No hubo diferencias significativas del riesgo absoluto de cirugía. Con la terazosina, los hombres con próstatas pequeñas (≤ 40 ml), medianas (> 40 a ≤ 50 ml) y grandes (> 50 ml), tuvieron puntuaciones totales de la AUA significativamente menores que con finasterida. En los hombres con próstatas pequeñas, la terazosina mejoró significativamente el flujo máximo de orina versus el finasterida. El finasterida redujo significativamente los efectos adversos relacionados con los fármacos (astenia, hipotensión postural, mareos) versus la terazosina.

Finasterida + doxazosina versus finasterida

Al año, no hubo diferencias del riesgo absoluto de retención urinaria aguda y de (riesgo de) cirugía. Con respecto a los efectos adversos relacionados con fármacos, en los hombres que recibieron el tratamiento combinado, aumentó significativamente el riesgo de astenia, mareos e impotencia versus la monoterapia, y en los hombres que recibieron finasterida solo, aumentó el riesgo de disminución de la libido versus el tratamiento combinado.

A los cuatro años, el tratamiento combinado mejoró significativamente las puntuaciones de los síntomas versus el finasterida solo; las mejorías en ambos brazos también fueron clínicamente significativas (disminución ≥ 4 puntos en las escalas AUASI/IPSS). El tratamiento combinado también disminuyó en un 4% el riesgo absoluto de progresión (aumento ≥ 4 puntos) y el riesgo absoluto de cirugía fue del 0%. En los hombres con próstatas < 25 ml, de 25 a < 40 ml y de ≥ 40 ml, el tratamiento combinado mejoró significativamente las puntuaciones de los síntomas versus el finasterida solo. En los hombres con próstatas medianas y grandes, el tratamiento combinado disminuyó significativamente el riesgo de progresión (aumento ≥ 4 puntos) versus el finasterida. Los efectos relacionados con los fármacos fueron escasos, con no más de 5,4 (mareos) por 100 personas-años de seguimiento. El tratamiento combinado se asoció con tasas mayores de astenia, disminución de la libido, mareos, disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación e hipotensión postural, versus la monoterapia con finasterida. En los hombres con próstatas medianas y grandes, el finasterida aumentó significativamente el riesgo absoluto de progresión (aumento ≥ 4 puntos) en un 1,18% y un 1,90%, respectivamente.

Finasterida + doxazosina versus doxazosina

Al año de seguimiento, el tratamiento combinado y la doxazosina sola mejoraron las puntuaciones clínicamente; la comparación entre ambos tratamientos no fue significativa.

A los cuatro años, tanto la monoterapia como el tratamiento combinado mejoraron clínicamente las puntuaciones. El tratamiento combinado disminuyó en un 4% el riesgo absoluto de progresión (aumento ≥ 4 puntos). Con la doxazosina sola, hubo menos incidentes de retención urinaria aguda ($\sim 0,5\%$) que con el tratamiento combinado ($\sim 2,0\%$) en un seguimiento medio de 4,5 años. La doxazosina disminuyó el riesgo absoluto de cirugía en un 1%. En los hombres con próstatas medianas (25 ml a < 40 ml) y grandes (≥ 40 ml) al inicio, el tratamiento combinado mejoró significativamente las puntuaciones de los síntomas, disminuyó el riesgo de cirugía y el riesgo de progresión (aumento ≥ 4 puntos), versus la doxazosina sola. Los efectos adversos relacionados con los fármacos fueron mayores en el brazo con el tratamiento combinado con respecto a la astenia, la disminución de la libido, los mareos, la disfunción eréctil, los trastornos de la eyaculación y la

hipotensión postural, versus la doxazosina sola. No se proporcionó la significación estadística de las diferencias.

Finasterida + terazosina versus finasterida

El tratamiento combinado mejoró significativamente los síntomas versus la monoterapia, lo que también fue clínicamente significativo (disminución ≥ 4 puntos en las escalas AUASI/IPSS). En los efectos relacionados con los fármacos, el finasterida disminuyó significativamente el riesgo de astenia, los mareos, los trastornos de la eyaculación y la hipotensión postural, versus el tratamiento combinado.

Finasterida + terazosina versus terazosina

Ambos, el finasterida + terazosina y la monoterapia con terazosina mejoraron las puntuaciones de los síntomas clínicamente, pero no fueron significativamente diferentes. Con respecto a los daños relacionados con los fármacos, el tratamiento combinado redujo significativamente el riesgo de trastornos de la eyaculación versus la terazosina sola.

Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia

Hay ensayos suficientes que compararon el finasterida con placebo y con la doxazosina. Lo que falta es un ensayo de tamsulosina con un brazo de placebo con poder suficiente y con al menos un año de duración. También hacen falta comparadores fitoterapéuticos (p.ej., Permixon®, PRO-160/120) con brazos de placebo. La dosis prescrita estándar del finasterida es 5 mg. También sería útil otro ensayo de comparación de dosis, con un seguimiento más prolongado (> 1 año), un brazo de placebo y que use la IPSS/AUASI, lo que ayudaría a confirmar o refutar el resultado de Gormley de poca o ninguna eficacia de 1 mg de finasterida. Otra comparación que falta es con el dutasterida.

La práctica clínica actual de la prescripción de 5 mg de finasterida está validada por las pruebas presentadas aquí: el finasterida es clínicamente eficaz y tiene pocos efectos adversos sexuales que se atenúan después de un año de seguimiento.

Calidad de la evidencia

En general, los ensayos incluidos abordaron adecuadamente los criterios PICO (pacientes, intervención, comparación, resultados [outcome]) (Richardson 1995), que analizaron los constituyentes de una pregunta clínica bien dirigida. Los hombres de los ensayos incluidos estaban sintomáticos de SVUI y tenían cerca de 60 años de edad, una edad en la que cerca de la mitad de los hombres tienen HPB probada histológicamente. La dosis habitual de 5 mg de finasterida se usó en todos menos en tres ensayos. Probablemente fue porque se pensó que 1 mg no era clínicamente eficaz. Los datos en que se basa este criterio no son concluyentes: dos ensayos compararon 1 mg con 5 mg de finasterida y placebo (y usaron puntuaciones validadas y no validadas, respectivamente) y no encontraron diferencias significativas con el placebo al año; sin embargo, hubo un efecto placebo persistente en ambos ensayos. Un ensayo más largo con 1 mg resolvería la cuestión. Las intervenciones compararon el finasterida con placebo, bloqueadores alfa y tratamientos combinados (bloqueadores alfa + finasterida). El único comparador faltante fue el

dutasterida, otro inhibidor de la 5-alfa reductasa (I5AR) usado frecuentemente. La mayoría de los ensayos (70%) usaron escalas de síntomas validadas, lo que fue útil para informar las variables principales de evaluación clínica primarias. Estos estudios estaban generalmente bien diseñados y tenían adecuado poder, aunque con el riesgo de que la ocultación de la asignación (70%) y el cegamiento (87%) no estaban adecuadamente descritos.

Sesgos potenciales en el proceso de revisión

Había tres áreas principales de riesgo en esta revisión: la mayoría de los ensayos (75%) estaban financiados por la industria; aunque el 91% de los ensayos estaban cegados, la abrumadora mayoría no describió quiénes estaban cegados (evaluadores, sujetos, proveedores). Un tercer sesgo fue el uso de los ensayos sólo en inglés, lo que es consecuencia de la falta de recursos y de las limitaciones del autor principal.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

Boyle (Boyle 1996) y los revisores están de acuerdo en que en los hombres con próstatas grandes al inicio (≥ 60 cc y ≥ 40 cc, respectivamente), el finasterida mejoró significativamente las puntuaciones de los síntomas versus placebo. Boyle informó una diferencia significativa en los flujos de orina máximos en los hombres con próstatas de ≥ 60 cc al inicio y a favor del finasterida versus placebo; los revisores encontraron lo mismo, pero con subgrupos al inicio de ≥ 40 cc y > 50 cc. Byrnes y los revisores también encontraron una diferencia significativa a favor del placebo para la "disminución de la libido" y el "trastorno de la eyaculación". Roehrborn (Roehrborn 1998) encontró una correlación positiva entre las puntuaciones de los síntomas y los flujos de orina máximos (es decir, mejores puntuaciones de los síntomas se correlacionaron con mejores flujos de orina), un resultado que los revisores confirmaron. Edwards encontró que con el finasterida mejoraron más las puntuaciones de los síntomas, los flujos de orina máximos, así como el volumen de la próstata, versus placebo. Los revisores encontraron que el finasterida versus placebo mejoró más, y las diferencias fueron más significativas, en los flujos de orina y en el volumen de la próstata, pero que no hubo diferencias de las puntuaciones de los síntomas. Edwards (Edwards 2002) escribió "Hubo significativamente más disfunción sexual, impotencia, trastornos de la eyaculación y disminución de la libido con el finasterida a los 12 meses", resultados que los revisores confirmaron. En un análisis de sensibilidad, esta autora encontró al finasterida eficaz, independientemente del tamaño de la próstata al inicio. Las pruebas de esta revisión son mixtas. En un ensayo, los revisores encontraron que el finasterida significativamente mejoró las puntuaciones de los síntomas versus placebo en los hombres con próstatas grandes (> 40 cc). En otro ensayo, que comparaba la progresión (≥ 4 puntos) con tamaños de las próstatas al inicio de < 25 ml, 25 a < 40 ml y ≥ 40 ml, no se encontraron diferencias significativas de las medias entre el finasterida y el placebo. En dos ensayos, también se encontró una diferencia significativa en las puntuaciones de los síntomas a favor de los hombres que recibieron finasterida y tenían próstatas grandes (> 50 cc y ≥ 40 cc, respectivamente) versus los hombres que recibieron finasterida o placebo y que tenían próstatas pequeñas (≤ 40 cc). Y en otro ensayo, en hombres con próstatas grandes (> 50 cc), el finasterida significativamente mejoró los flujos de orina máximos versus placebo.

Boyle 1996, que es un meta-análisis Bayesiano de los datos de pacientes individuales de cinco de los ensayos incluidos en esta revisión (Andersen 1995; Finasteride Study Group; Gormley 1992; Lepor 1996; Nickel 1996), así como otros datos de la Merck Research Labs, presentó los resultados (flujo máximo de orina, cuasi IPSS) para los puntos de corte del volumen de la próstata al inicio de < 20 cc, 20 a 29 cc, 30 a 39 cc, 40 a 49 cc, 50 a 59 cc y ≥ 60 cc. Boyle creó un cuasi IPSS por la fusión del Boyarsky, el IPSS/AUASI y el cambio de la escala (0 a 30). La revisión encontró mejorías de 1,80; 1,64; 2,32; 2,52; 2,55 y 2,82 puntos, respectivamente, en cada punto de corte, pero sólo el último (≥ 60 cc) fue significativo a favor de finasterida. Sus resultados reflejan en general los de los revisores: Lepor 1998 (Lepor 1996) informó mejorías en el AUASI de 3,2; 2,1 y 3,6 puntos para los puntos de corte de las próstatas al inicio de ≤ 40 cc, > 40 cc ≤ 50 cc, y > 50 cc, pero ninguno fue estadísticamente significativo versus placebo. Marberger, por otro lado, encontró mejorías significativas de la media ajustada por el placebo de 1,4 y $\sim 3,0$ puntos (Boyarsky I), para las próstatas pequeñas (< 40 cc) y grandes (≥ 40 cc), respectivamente ($p = 0,053$).

Boyle informó cambios del flujo máximo de orina con relación al valor inicial de 0,89; 1,32; 1,53; 1,19; 1,39 y 1,84 cc/s (centímetros cúbicos por segundo) para tamaños de la próstata al inicio de < 20 cc, 20 a 29 cc, 30 a 39 cc, 40 a 49 cc, 50 a 59 cc y ≥ 60 cc, respectivamente, pero sólo el último (≥ 60 cc) fue significativo y a favor del finasterida. Los revisores también informaron en los hombres con próstatas > 50 cc, una comparación significativa a favor del finasterida (Lepor 1998 (Lepor 1996)). De igual manera, el ensayo Abrams 1999 (N = 121) incluido en la revisión, con un año de seguimiento, no encontró diferencias significativas entre el finasterida y el placebo en los hombres con próstatas < 40 cc (DM 0,7 ml/s, IC del 95%: 0,6 a 2,0), pero sí una diferencia significativa (DM 1,6 ml/s, IC del 95%: 0,2 a 3,0) en los hombres con próstatas ≥ 40 cc. Y en Lepor 1998 (Lepor 1996), se registraron mejorías con el finasterida de 1,4; 0,9 y 2,7 ml/s en los hombres con tamaños de la próstata al inicio de ≤ 40 cc, > 40 cc ≥ 50 cc y > 50 cc, respectivamente. Sólo en los hombres con próstatas > 50 cc, el finasterida fue significativamente mejor que el placebo ($p = 0,001$).

Byrnes 1997, que analizó dos ensayos incluidos (Byrnes 1995; Tenover 1997) con datos no disponibles a los revisores, informó los resultados con el AUASI y el BII (una puntuación de los síntomas validada), en los subgrupos de hombres de < 65 y ≥ 65 años de edad. En los hombres más jóvenes, las puntuaciones de la media al inicio en AUASI fueron 19,2 y 18,7 para el finasterida y el placebo, respectivamente; en los hombres mayores, fueron 18,4 y 18,0 años. Al final del seguimiento de un año, la revisión informó cambios de la media ajustada equivalentes (-5,12 y -4,43 puntos) para los brazos con finasterida en los grupos con próstatas pequeñas y grandes, respectivamente. Las comparaciones intercurrentes de ambos grupos fueron significativamente diferentes ($p < 0,01$).

En términos generales, con el BII (una puntuación de CdV validada) Byrnes en la revisión sistemática, también en su ensayo, informó una diferencia significativa ($p = 0,046$) entre las estimaciones puntuales que favorecía al finasterida. En el metanálisis de Byrnes y Tenover realizado por los revisores, no se encontraron diferencias significativas entre el finasterida y el placebo ("Análisis 1.18"). Con los datos no disponibles a los revisores, Byrnes informó una diferencia estadísticamente significativa a favor del finasterida en los hombres más jóvenes, pero no en los hombres mayores.

Byrnes también analizó los efectos/eventos adversos. En términos generales, esta autora no encontró diferencias entre los brazos, lo que está de acuerdo con el análisis de esta revisión de "cualquier evento adverso" ("Análisis 1.6") y de "pacientes que informan los eventos adversos graves" ("Análisis 1.8"). Ella, al igual que los revisores, encontraron diferencias significativas a favor del brazo con placebo en los efectos adversos relacionados con los fármacos ("cualquier efecto adverso") ("Análisis 1.9"), "disminución de la libido", y "trastornos de la eyaculación" ("Análisis 1.15"). Byrnes encontró una diferencia significativa (los revisores no) a favor del placebo de los "retiros debidos a los efectos adversos" ("Análisis 1.10").

Roehrborn 1998 realizó un meta-análisis con los ensayos incluidos de Gormley, el Finasteride Study Group, Andersen, Nickel, Lepor, así como Bonilla 1997, un ensayo que comparó las mediciones del volumen de la próstata intra y entre observadores. Todos tuvieron al menos un año de duración. La revisión presentó una correlación positiva entre las estimaciones puntuales y la media del tamaño de la próstata en seis ensayos del cuasi IPSS y del flujo máximo de orina, una conclusión que los revisores confirmaron (para el flujo máximo de orina) en Abrams 1999 (N = 121) y confirmaron parcialmente, en Lepor 1998 (Lepor 1996).

Edwards 2002 analizó 15 ensayos incluidos y dos que compararon el finasterida y los dispositivos (cánula uretral, dilatación con balón) con placebo (más dispositivos). Edward escribió "Más de 48 meses con finasterida produjo mejorías mayores de la puntuación total de los síntomas, de la velocidad máxima del flujo urinario y del volumen de la próstata. Con el finasterida a los 12 meses, significativamente hubo más disfunción sexual, impotencia, trastornos de la eyaculación y disminución de la libido. A los 24 o 48 meses, significativamente menos hombres tratados con finasterida experimentaron retención aguda o recibieron tratamiento quirúrgico que con placebo". Los revisores confirmaron sus conclusiones. Ella también escribió "Los análisis de sensibilidad mostraron que los beneficios con el finasterida 5 mg eran constantes, independientemente del volumen inicial de la próstata". En un ensayo (Abrams), que ella no usó, los revisores en el análisis de subgrupos encontraron eficacia significativa (flujo máximo de orina) a favor del finasterida versus placebo en los hombres con próstatas ≥ 40 cc, y en Lepor 1998 (Lepor 1996), en los hombres con próstatas > 50 cc, los que recibieron finasterida mejoraron significativamente la velocidad del flujo (2,7 y 0,6 ml/s respectivamente) que los que tomaban placebo.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

El finasterida proporciona alivio moderado de los síntomas, especialmente después de un año de seguimiento, con pocos efectos adversos que se atenúan con el transcurso del tiempo. El finasterida disminuye el riesgo absoluto de progresión (aumento ≥ 4 puntos) y de retención urinaria aguda, pero aumenta el riesgo absoluto de la cirugía. En los hombres con próstatas grandes (> 40 cc), el finasterida mejora significativamente las puntuaciones de los síntomas versus los hombres que reciben finasterida y tienen próstatas pequeñas (≤ 40 cc). A los cuatro años, el finasterida versus placebo reduce significativamente los riesgos de retención urinaria aguda y de una cirugía, o de

ambas, en los hombres más jóvenes (45 a < 65 años) y en los hombres mayores (\geq 65 años); en los hombres que toman finasterida, los de edad avanzada tienen un riesgo mayor de progresión que los más jóvenes. Al comparar el tratamiento a corto plazo (seis a 12 meses) y a largo plazo (> 1 año), no hubo diferencias de la mediana de las mejorías en el AUASI al año, pero una mediana de la diferencia de 1,0 punto favoreció al finasterida, a los cuatro años. Los efectos adversos relacionados con el finasterida son raros; no obstante, los hombres que toman el finasterida están en mayor riesgo de impotencia, disfunción eréctil, disminución de la libido y trastornos de la eyaculación, versus placebo.

El bloqueador alfa doxazosina mejora significativamente las puntuaciones de los síntomas versus el finasterida en los resultados al año y a los cuatro años. Tanto la doxazosina como el finasterida mejoran las puntuaciones clínicamente en ambos resultados. Significativamente, a los cuatro años, el finasterida disminuye el riesgo absoluto de cirugía. En los hombres con próstatas pequeñas (< 25 ml) y que toman finasterida, hay un aumento pequeño del riesgo absoluto de progresión (aumento \geq 4 puntos). En los hombres en los grupos con tamaño de la próstata mediano (25 a < 40 ml) y grande (\geq 40 ml) y que tomaban doxazosina, hay un aumento pequeño del riesgo absoluto de progresión. Los efectos adversos relacionados con los fármacos son raros, aunque el finasterida tiene tasas mayores de disfunción eréctil, de disminución de la libido y de eyaculación anormal, mientras que la doxazosina tuvo tasas mayores de mareos, hipotensión postural y astenia.

Tanto el finasterida como la tamsulosina mejoraron las puntuaciones de la IPSS por igual, así como clínicamente. Los efectos adversos relacionados con los fármacos son raros con ambos fármacos y no significativamente diferentes.

La terazosina mejora significativamente las puntuaciones de la AUA versus el finasterida, y también es clínicamente significativa (disminución \geq 4 puntos en el AUASI/IPSS). La terazosina, en los hombres con próstatas pequeñas (\leq 40 ml), medianas (> 40 a \leq 50 ml) y grandes (> 50 ml), reduce significativamente las puntuaciones de los síntomas versus el finasterida. En los hombres con próstatas pequeñas (\leq 40 ml), la terazosina mejora significativamente el flujo máximo de orina versus el finasterida. El finasterida reduce significativamente los efectos adversos relacionados con los fármacos (astenia, hipotensión postural, mareos) versus la terazosina.

El tratamiento combinado (finasterida + doxazosina) mejora significativamente las puntuaciones de los síntomas versus el finasterida solo. El tratamiento combinado también reduce el riesgo absoluto de progresión (aumento \geq 4 puntos) en un 4%. En los hombres con próstatas de < 25 ml, 25 a < 40 ml y \geq 40 ml, el tratamiento combinado mejora significativamente las puntuaciones de los síntomas versus el finasterida solo. En los hombres con próstatas medianas y grandes, el tratamiento combinado disminuye significativamente el riesgo de progresión (aumento \geq 4 puntos) versus el finasterida. Los efectos relacionados con los fármacos son raros, aunque el tratamiento combinado se asocia con mayores tasas de astenia, disminución de la libido, mareos, disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación e hipotensión postural, versus la monoterapia con finasterida. En los hombres con próstatas al inicio de < 25 ml, 25 a < 40 ml, \geq 40 ml, el tratamiento combinado mejora significativamente las puntuaciones de los síntomas en todos los grupos, versus el finasterida solo.

En los hombres con próstatas medianas y grandes, el finasterida aumenta significativamente el riesgo absoluto de progresión (aumento ≥ 4 puntos) en un 1,18% y un 1,90%, respectivamente.

El finasterida + la doxazosina mejoran significativamente las puntuaciones de los síntomas versus la monoterapia con doxazosina. Tanto la monoterapia como el tratamiento combinado mejoran también las puntuaciones clínicamente. El tratamiento combinado disminuye el riesgo absoluto de progresión (aumento ≥ 4 puntos) en un 4%. La doxazosina reduce el riesgo absoluto de cirugía en un 1%. En los hombres con próstatas medianas (25 ml a < 40 ml) y grandes (≥ 40 ml) al inicio, el tratamiento combinado mejora significativamente las puntuaciones de los síntomas, disminuye el riesgo de cirugía y de progresión (aumento ≥ 4 puntos), versus la doxazosina sola. Los efectos adversos relacionados con los fármacos son mayores en el brazo con el tratamiento combinado, astenia, disminución de la libido, mareos, disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación e hipotensión postural, versus la doxazosina sola.

El finasterida + la terazosina mejoran significativamente la puntuación en la AUASI versus el finasterida solo. En los efectos relacionados con los fármacos, el finasterida disminuye significativamente el riesgo de astenia, mareos, trastornos de la eyaculación e hipotensión postural, versus el tratamiento combinado.

Implicaciones para la investigación

Las pruebas de la eficacia en las puntuaciones de los síntomas con el finasterida, especialmente en los resultados ≤ 1 año, es algo equívoco, especialmente con la persistencia de un efecto placebo a largo plazo. Al hacer esta declaración, puede ser imposible responderla definitivamente. La efectividad comparativa del finasterida versus los bloqueadores alfa está bastante bien establecida, con la excepción de los ensayos de tamsulosina y terazosina a largo plazo, controlados con placebo. También es necesario un ensayo de alta calidad, con dutasterida, para comparar la efectividad.

Autores

James Tacklind, Howard A Fink, Roderick MacDonald, Indy Rutks, Timothy J Wilt

3) La combinación de finasterida y doxazosina fue más efectiva que la monoterapia en la hiperplasia prostática benigna.

Objetivo:

Evaluar la eficacia de doxazosina, finasterida y la combinación de ambas en la progresión de la hiperplasia prostática benigna (HPB) a largo plazo.

Diseño:

Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego, a 4,5 años de seguimiento promedio.

Lugar:

Se llevó a cabo en 17 centros de los EE. UU.

Pacientes:

Un total de 3047 pacientes de edad promedio de 63 años, con síntomas moderados a severos según el Índice Sintomático de la Asociación Urológica Americana (ISAU, ver anexo en página adjunta) y con antígeno prostático específico (APE) < 10 ng /ml.

Intervención:

Los pacientes fueron divididos en 4 ramas: placebo, finasterida 5 mg, doxazosina hasta 8 mg (según tolerancia) y la combinación de estas dos últimas.

Medición de Resultados Principales:

Se definió la progresión de los síntomas mediante alguno de los siguientes: Incremento del ISAU de al menos 4 puntos (cambio clínicamente significativo), retención urinaria, infección urinaria, incontinencia urinaria e insuficiencia renal. Fueron evaluadas también la necesidad de procedimiento quirúrgico, la modificación del flujo urinario, el APE y volumen prostático.

Resultados:

Ocurrieron 351 eventos: 128 en el grupo placebo, 85 en el grupo doxazosina, 89 en el de finasterida y 49 en el grupo combinado. El 78% de los eventos fueron un incremento de 4 puntos en la escala ISAU, un 12% fueron ITUs, 9% incontinencia, no se reportaron casos de insuficiencia renal. En cuanto a la progresión clínica de más de cuatro puntos de la escala, la tasa de progresión cada 100 personas/año es de 4,5 para el grupo placebo, 2,7 para el grupo doxazosina, 2,9 para los tratados con finasterida y 1,5 para el tratamiento combinado. Comparados con el placebo, la reducción de la progresión de enfermedad al año fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento combinado que con la doxazosina o el finasterida. Los pacientes en tratamiento combinado y en menor medida con finasterida tuvieron una reducción significativa de riesgo de recibir procedimientos quirúrgicos a los 4 años. Ver mayores detalles en la Tabla. Las tres ramas mejoraron el flujo urinario: el promedio de aumento fue de 5.1 ml/s en la rama combinación, 4 ml/s con doxazosina, y 3.2 ml/s con finasterida. Los efectos adversos fueron más frecuentes que en la rama placebo. Doxazosina: mareos (4%), hipotensión postural (4%), astenia (5%), reacciones alérgicas (1%) y somnolencia (1%). Rama combinación: disfunción eréctil (5%), disminución de la libido (3%), eyaculación anormal (3%). Finasterida: Disfunción eréctil (5%), disminución de la libido (2%) y eyaculación anormal (2%).

Tabla: resultados principales de las tres ramas activas (comparadas con la rama placebo)

Evento	Doxazosina (N=756)		Finasteride (N=768)		Combinación (N=786)		P
	Reducción de riesgo relativo (IC-95%)	NNT	Reducción de riesgo relativo (IC-95%)	NNT	Reducción de riesgo relativo (IC-95%)	NNT	
Progresión Clínica	39 (20-53)	14	34 (14-50)	15	66 (54-76)	8	<0.001
Incremento > a 4 puntos del ISAU	45 (25-60)	17	30 (6-48)	21	64 (48-75)	12	<0.001
Necesidad de tratamiento invasivo	3 (-48 a 37)	—	64 (34-80)	33	67 (40-82)	25	<0,001

*NNT (Número necesario a tratar calculado en base a la incidencia a los 4 años.)

Comentario

Ya está ampliamente demostrado que tanto el finasterida como la doxazosina son eficaces para reducir el riesgo de progresión de la HPB. También se había demostrado la eficacia de la combinación de ambos fármacos en estudios a mediano y corto plazo, pero hasta el año de seguimiento no había demostrado mejores resultados que la monoterapia. Este estudio, realizado con una muy buena metodología, no solo extiende los resultados a largo plazo, sino que demuestra que la combinación tiene una eficacia aún mayor en la reducción de progresión de síntomas que cada fármaco en forma independiente. También se demuestra que con el tratamiento combinado reduce más el volumen prostático (especialmente en pacientes con próstatas de mayor tamaño), el riesgo de recibir tratamiento quirúrgico y la retención urinaria (esto último sucede probablemente a expensas del finasterida, ya que este efecto también se observó con este fármaco en forma aislada). El finasterida parece ser más beneficioso en las próstatas más voluminosas y con APE > 2,25.

Conclusiones del revisor

Este estudio llevado a la práctica sugiere que la combinación de finasterida y doxazosina podría ser una opción en pacientes aún sintomáticos con monoterapia, antes de plantearse un tratamiento invasivo. A pesar de haber sido bien toleradas, debemos tener en cuenta que los efectos indeseables aumentan al combinarlas.

FARMACOCINÉTICA

Doxazosina

Absorción y Biodisponibilidad

La farmacocinética de doxazosina (mesilato de doxazosina comprimidos de liberación prolongada) provee una liberación controlada de doxazosina durante un período de 24 horas.

Absorción

Los parámetros farmacocinéticos que describen la absorción después de 4 y 8 mg doxazosina dosis diarias se reportan en la Tabla 1 a continuación. La biodisponibilidad relativa de doxazosina (mesilato de doxazosina en comprimidos de liberación prolongada) en comparación con doxazosina IR fue del 54% en la dosis de 4 mg y 59% para la dosis de 8 mg.

PARAMETRO	DOXAZOSINA (4 MG)	DOXAZOSINA (8 MG)
Cmax (ng/mL)	10.1 ± 5.6	25.8 ± 12.1
AUC(0 - ∞)	183 ± 85.5	472 ± 170.8
Tmax (h)	8 ± 3.7	9 ± 4.7

Distribución

A las concentraciones plasmáticas alcanzadas con dosis terapéuticas, aproximadamente el 98% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo y Eliminación

Metabolismo

La doxazosina se metaboliza extensamente en el hígado. En estudios in vitro sugieren que la vía principal de eliminación es a través de CYP3A4, sin embargo, las vías metabólicas CYP2D6 y CYP2C19 también son utilizadas en menor medida. Estudios No in vivo de interacción se han realizado con mesilato de doxazosina en comprimidos de liberación prolongada, aunque se han identificado varios metabolitos activos de la doxazosina, la farmacocinética de estos metabolitos no ha sido caracterizada.

Eliminación

En un estudio de dos pacientes a quienes se les administró doxazosina radiomarcada IR 2 mg por vía oral y 1 mg por vía intravenosa en dos ocasiones separadas, aproximadamente el 63% de la dosis

se eliminó en las heces y el 9% de la dosis se encontró en la orina. En promedio, sólo el 4,8% de la dosis se excreta como fármaco inalterado en las heces y sólo una pequeña cantidad de la radiactividad total en orina se atribuyó a fármaco inalterado. La aparente vida media de eliminación de mesilato de doxazosina comprimidos de liberación prolongada es 15-19 horas.

Finasterida

Absorción y Biodisponibilidad

Absorción

En un estudio de 15 sujetos jóvenes sanos, la biodisponibilidad media de finasterida 5 mg comprimidos fue de 63 % (rango 34 a 108%), sobre la base de la relación del área bajo la curva (AUC) en relación con una dosis de referencia intravenosa (IV). La concentración máxima de finasterida en plasma promedió 37 ng/ml (rango, 27-49 ng/ml) y se llegó en 1-2 horas después de la dosis.

Biodisponibilidad

No se vio afectada por los alimentos.

Distribución

El volumen de distribución medio en estado estacionario fue de 76 litros (rango, 44 a 96 litros). Aproximadamente el 90% de finasterida en circulación se une a proteínas plasmáticas. Hay una fase de acumulación lenta de finasterida después de dosis múltiples. Después de la dosificación con 5 mg/día de finasterida durante 17 días, las concentraciones plasmáticas de finasterida fueron 47 y 54% mayor que después de la primera dosis en los hombres 45-60 años de edad (n=12) y \geq 70 años de edad (n=12), respectivamente. Las concentraciones medias mínimas después de 17 días de tratamiento fueron de 6,2 ng/ml (rango, 2.4-9.8 ng/ml) y 8,1 ng/ml (rango, 1,8-19,7 ng/ml), respectivamente, en los dos grupos de edad. Aunque el estado de equilibrio no se alcanzó en este estudio, la media de la concentración plasmática mínima en otro estudio en pacientes con HPB (edad, a 65 años) que recibieron 5 mg/día fue de 9,4 ng/ml (rango, 7,1-13,3 ng/ml, n=22), después de más de un año de la administración.

Se ha demostrado que finasterida atraviesa la barrera hematoencefálica, pero no parece distribuirse preferentemente al LCR.

En 2 estudios de sujetos sanos (n=69) que recibieron finasterida 5 mg/día durante 6-24 semanas, las concentraciones de finasterida en el semen oscilaron entre indetectable (<0,1 ng/ml) a 10,54 ng/ml. En un estudio anterior utilizando un ensayo menos sensible, las concentraciones de finasterida en el semen de los 16 sujetos que recibieron finasterida 5 mg/día osciló entre indetectable (<1,0 ng/ml) a 21 ng/ml. Por lo tanto, sobre la base de un volumen de eyaculación 5-ml, se estimó la cantidad de finasterida en el semen a ser de 50 - a 100 veces menor que la dosis de finasterida (5 μ ; g) que no tuvo efecto sobre los niveles circulantes de DHT en los hombres [consulta uso en poblaciones específicas].

Metabolismo y Eliminación

Metabolismo

La finasterida se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450 3A4 subfamilia de enzimas. Dos metabolitos, la cadena lateral de t-butilo monohidroxilado y metabolitos del ácido monocarboxílicos, se han identificado que posee no más de 20% de la actividad inhibidora de la 5 α -reductasa del finasterida.

Eliminación

En sujetos jóvenes sanos (n=15), la media del aclaramiento plasmático de finasterida fue de 165 ml/min (rango, 70-279 ml/min) y la vida media de eliminación en plasma fue de 6 horas (rango, 3-6 horas). Después de una dosis oral de finasterida marcada con 14C en el hombre (n=6), una media de 39% (rango 32-46%) de la dosis se excreta en la orina en forma de metabolitos, el 57% (rango, 51-64%) se excreta en las heces.

La vida media de la finasterida en pacientes \geq 70 años de edad fue de aproximadamente 8 horas (rango, 6-15 horas, n=12), en comparación con 6 horas (rango, 4-12 horas, n=12) de los sujetos 45-60 años de edad. Como resultado, la AUC media (0-24 horas) después de 17 días de tratamiento fue 15% mayor en sujetos \geq 70 años de edad que en los sujetos de 45-60 años de edad (p = 0,02).

INDICACIÓN:

El producto Duomo HP (doxazosina + finasterida) está indicado para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB) y los síntomas relacionados con la enfermedad, tales como síntomas obstructivos (dificultad, interrupción, goteo, flujo débil de orina, vaciado incompleto de la vejiga), síntomas irritativos [aumento de la frecuencia urinaria (incluso durante la noche), urgencia, ardor], para la reducción del riesgo de retención aguda de orina y reducción de riesgos de intervenciones quirúrgicas, tales como remoción de la próstata.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Este medicamento está contraindicado en mujeres, niños, y en personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula.

Este medicamento está contraindicado en menores de 18 años.

Estudios en animales o humanos han demostrado que el medicamento causa daño fetal, o hay evidencia de aumento de riesgo para el feto en base a la experiencia en seres humanos, o ambos. El riesgo supera claramente cualquier posible beneficio. Los medicamentos y sustancias incluidas en esta categoría se consideran peligrosos.

No utilice este producto si usted tiene antecedentes de hipersensibilidad (alergia) a las quinazolininas (clase química a la que pertenece la doxazosina, uno de los principios activos del producto) o a cualquier componente de la fórmula.

Pacientes con hiperplasia prostática benigna y niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) fueron monitoreados en estudios clínicos controlados con dosificaciones seriadas de PSA y biopsias de próstata. En estos estudios, finasterida no mostró ningún efecto sobre la tasa de detección de cáncer de próstata. La incidencia total de cáncer de próstata no fue significativamente diferente en los pacientes tratados con finasterida o placebo.

Se recomienda realizar tactos rectales así como determinación del nivel plasmático de PSA, para detectar el cáncer de próstata antes de iniciar el tratamiento con finasterida y periódicamente durante el mismo. Finasterida causa una reducción de aproximadamente 50% en las concentraciones séricas de PSA en pacientes con HPB, incluso en presencia de cáncer de próstata. Esta reducción en los niveles de PSA en pacientes con HPB tratados con finasterida debe ser considerada al evaluar los datos de PSA y no excluye la posibilidad de ocurrencia simultánea de cáncer de próstata. Esta disminución es predecible en todos los rangos de valores de PSA, aunque pueden variar en cada paciente. En los pacientes típicos tratados con finasterida durante seis meses o más, los valores de PSA deberían ser duplicados para la comparación con los valores normales en los pacientes no tratados. Este ajuste preserva la sensibilidad y especificidad del ensayo de PSA y mantiene su capacidad para detectar el cáncer de próstata. Cualquier aumento sostenido en los niveles de PSA en pacientes tratados con finasterida debe ser evaluado cuidadosamente, incluyendo la no adherencia al tratamiento con finasterida. Al igual que con cualquier otro fármaco que sea completamente metabolizado por el hígado, la doxazosina deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

En el estudio clínico de biodisponibilidad relativa de Duomo HP (doxazosina + finasterida) no se observó hipotensión postural relacionada a la medicación. Sin embargo, algunos pacientes que toman medicamentos similares como, por ejemplo, doxazosina, presentaron hipotensión postural (baja de la presión con el cambio de posición del cuerpo), que puede manifestarse como mareos, debilidad y rara vez desmayos, especialmente al comienzo del uso del medicamento. En este caso, el paciente debe consultar a su médico cómo evitar estos síntomas y determinar qué medidas debe tomar en caso de que aparezcan.

Este medicamento contiene LACTOSA.

No opere maquinaria o vehículos, especialmente al inicio del tratamiento con este producto. Su habilidad para estas tareas puede verse afectada.

Finasterida no parece afectar significativamente el sistema de metabolismo de fármacos ligado al citocromo P-450. El mesilato de doxazosina se ha administrado sin ninguna interacción adversa con diuréticos, betabloqueantes, agentes anti-inflamatorios, antibióticos, agentes hipoglucemiantes orales, agentes que actúan sobre el control de ácido úrico y anticoagulantes.

POSOLOGÍA:

Las cápsulas deben ser tragadas enteras con ayuda de líquidos. El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados a su caso particular, no obstante, la dosis usualmente recomendada es: una cápsula (5 mg de finasterida/2 mg de doxazosina) una vez al día en cualquier momento del día, siempre en el mismo horario durante todo el tratamiento. La duración del tratamiento dependerá de la indicación de su médico y de la respuesta clínica.

Uso en ancianos: la misma dosis recomendada para los adultos jóvenes puede ser utilizada en ancianos. Por indicación médica, al inicio del tratamiento con doxazosina pueden ser recomendadas dosis menores en pacientes de edad avanzada. En estos casos, la asociación Duomo HP (doxazosina + finasterida) no está indicada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: en estos pacientes se puede administrar la dosis normal.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Este producto debe ser administrado con precaución en estos pacientes.

Uso en niños: No utilice este producto en niños, su seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

Este medicamento es de uso continuo.

Este medicamento no se debe romper, abrir o masticar.

Si se olvida de tomar una dosis del medicamento en el horario indicado por su médico, tómela tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si ya es casi hora de tomar la dosis siguiente, omita la dosis olvidada y tome la siguiente. En este caso, no tome el doble de medicación para compensar las dosis olvidadas. El olvido de una dosis puede comprometer la eficacia del tratamiento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El finasterida no parece afectar significativamente el sistema metabolizador de drogas ligado al citocromo P-450. Los compuestos que han sido probados en el hombre son la antipirina, digoxina, propranolol, teofilina y warfarina, y no se encontraron interacciones clínicamente significativas.

Aunque no se han realizado estudios específicos de interacción, las dosis de finasterida 1 mg o más se utilizan de forma concomitante en los estudios clínicos con paracetamol, ácido acetilsalicílico, α -bloqueantes, analgésicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los anticonvulsivos, las benzodiazepinas, los bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos cardiacos, diuréticos, antagonistas de H₂, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la prostaglandina sintetasa (también conocida como AINE), quinolonas y antiinfecciosos sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

La doxazosina se ha administrado sin ninguna interacción adversa con diuréticos, betabloqueadores, agentes anti-inflamatorios, antibióticos, agentes hipoglucemiantes orales, agentes que actúan sobre el control de ácido úrico y anticoagulantes.

Los datos in vitro en plasma humano indican que la doxazosina no tiene ningún efecto sobre la unión a proteínas plasmáticas de la digoxina, warfarina, fenitoína, o indometacina. No hay información sobre el efecto de doxazosina sobre otros fármacos en plasma altamente unidos a proteínas de unión. La doxazosina ha sido administrada sin ninguna evidencia de una interacción adversa de los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos, agentes beta-bloqueantes y anti-inflamatorios no esteroideos. En un ensayo controlado con placebo en voluntarios normales, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina en el día 1 de un régimen de cuatro días de cimetidina oral (400 mg dos veces al día) dio lugar a un aumento del 10% en el AUC media de doxazosina ($p = 0,006$), y un ligero pero no estadísticamente significativo aumento de la C_{max} media y la semivida media de la doxazosina. La importancia clínica de este aumento del AUC es desconocido.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, EFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD

Estudios en animales o humanos han demostrado que el medicamento causa daño fetal, riesgo para el feto en base a la experiencia en seres humanos, o ambos. El riesgo supera claramente cualquier posible beneficio. Los medicamentos y sustancias incluidas en esta categoría se consideran peligrosos.

Doxazosina

La administración crónica (hasta 24 meses) de doxazosina en dosis máximas toleradas de 40 mg/kg/día en ratas y 120 mg/kg/día en ratones no reveló evidencia de potencial carcinogénico. Las dosis más altas evaluadas en los estudios de la rata y el ratón se asocian con valores de AUC (una medida de la exposición sistémica) que son 8 veces y 4 veces, respectivamente, el AUC en humanos a una dosis de 16 mg/día.

Estudios de mutagenicidad no revelan ningún efecto relacionado con la droga o metabolitos, tanto en el nivel cromosómico o subcromosomal.

Los estudios en ratas demostraron una reducción de la fertilidad en machos tratados con doxazosina a dosis orales de 20 (pero no 5 o 10) mg/kg/día, aproximadamente 4 veces las exposiciones de AUC obtenidos con una dosis humana de 12 mg/día. Este efecto fue reversible dentro de dos semanas de la retirada del fármaco. No ha habido informes de efectos de doxazosina en la fertilidad masculina en humanos.

Finasterida

No se observó evidencia de un efecto tumorigénico en un estudio de 24 meses en ratas Sprague – Dawley que recibieron dosis de finasterida hasta 160 mg/kg/día en machos y 320 mg/kg/día en hembras. Estas dosis produjeron una exposición sistémica respectiva en ratas de 888 y 2192 veces los observados en hombres que recibieron la dosis recomendada en humanos de 1 mg/día. Todos

los cálculos de la exposición se basan en el AUC calculado (0-24 h) para los animales y la media de AUC (0-24 h) para el hombre (0,05 g • h / ml).

En un estudio de carcinogenicidad de 19 meses en ratones CD-1, un aumento estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) en la incidencia de adenomas de células de Leydig del testículo se observó a 1.824 veces la exposición en humanos (250 mg/kg/día). En ratones a 184 veces la exposición humana, que se estima (25 mg/kg/día) y en ratas a 312 veces la exposición humana (≥ 40 mg/kg/día) se observó un aumento en la incidencia de hiperplasia en las células de Leydig. Una correlación positiva entre los cambios proliferativos en las células de Leydig y un aumento en los niveles séricos de LH (2 - para el control por encima de 3 veces) se ha demostrado en ambas especies de roedores tratados con altas dosis de finasterida. No se observaron cambios en las células de Leydig relacionados con las drogas en ratas ni perros tratados con finasterida durante 1 año en 240 y 2800 veces (20 mg/kg/día y 45 mg/kg/día, respectivamente), o en los ratones tratados durante 19 meses a 18,4 veces la exposición humana estimada (2,5 mg/kg/día).

No se observó evidencia de mutagenicidad en un ensayo de mutagénesis bacteriana in vitro, ni en un ensayo de mutagénesis de células de mamíferos o en un ensayo de elución alcalina in vitro. En un ensayo de aberración cromosómica in vitro, usando células de ovario de hámster chino, hubo un ligero aumento en las aberraciones cromosómicas. En un ensayo de aberración cromosómica in vivo en ratones, no se observó ningún aumento relacionado con el tratamiento con finasterida a la dosis máxima tolerada de 250 mg/kg/día (1,824 veces la exposición humana) como se determina en los estudios de carcinogenicidad.

En conejos machos sexualmente maduros tratados con finasterida en 4.344 veces la exposición en humanos (80 mg/kg/día) durante hasta 12 semanas, no se observaron efectos sobre la fertilidad, el conteo de espermatozoides, o el volumen de la eyaculación. En ratas macho sexualmente maduros tratados con 488 veces la exposición en humanos (80 mg/kg/día), no hubo efectos significativos sobre la fertilidad después de 6 ó 12 semanas de tratamiento, sin embargo, cuando el tratamiento se continuó durante un máximo de 24 o 30 semanas, hubo una aparente disminución de la fertilidad, la fecundidad, y una disminución significativa asociada en los pesos de las vesículas seminales y la próstata. Todos estos efectos fueron reversibles dentro de las 6 semanas de la interrupción del tratamiento. Sin efecto relacionado con las drogas en los testículos o en la conducta de apareamiento se ha visto en ratas o conejos. Esta disminución de la fertilidad en ratas tratados con finasterida es secundaria a su efecto sobre los órganos sexuales accesorios (próstata y vesículas seminales) resulta en un fracaso para formar un tapón seminal. El tapón seminal es esencial para la fertilidad normal en ratas, pero no es relevante en el hombre.

Embarazo:

Finasterida

Finasterida está contraindicada en las mujeres que estén o puedan estar embarazadas. Dada la capacidad que poseen los inhibidores de la 5α -reductasa de tipo II para inhibir la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona, estos fármacos, incluida finasterida, pueden producir

malformaciones de los genitales externos en los fetos varones cuando se administran a la mujer embarazada.

Efectos teratogénicos:

Exposición a finasterida - Riesgo para el feto varón.

Las mujeres que estén o puedan estar embarazadas no deben manipular comprimidos machacados o partidos de finasterida 5 mg comprimidos, dada la posible absorción de finasterida y el consiguiente riesgo potencial para el feto varón. Los comprimidos de finasterida tienen un recubrimiento que evita el contacto con el producto activo cuando se manipula normalmente, siempre que los comprimidos no se partan ni se machaquen.

Se han recuperado pequeñas cantidades de finasterida en el semen de sujetos tratados con finasterida 5 mg/día. Se desconoce si el feto varón puede verse afectado adversamente si su madre se expone al semen de un paciente que está siendo tratado con finasterida. Cuando la pareja sexual del paciente está o pudiera estar embarazada, se recomienda que el paciente minimice la exposición de su pareja al semen.

Doxazosina

Debido a que la seguridad de doxazosina durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida, sólo se aconseja su utilización cuando, a juicio del médico, no exista otra alternativa terapéutica más segura y cuando la propia enfermedad plantee un riesgo mayor para la madre o para el feto.

Lactancia:

No está indicada la utilización de finasterida en las mujeres. Se desconoce si el finasterida y la doxazosina se excretan en la leche humana.

Uso pediátrico:

No utilice este producto en niños, su seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

EFFECTOS ADVERSOS:

Este medicamento puede causar los efectos adversos informados más abajo. La frecuencia con que ocurren los mismos sigue la siguiente clasificación:

Reacción muy frecuente (> 1/10): A

Reacción frecuente (> 1/100 y < 1/10): B

Los efectos adversos descritos a continuación y no categorizados corresponden a: reacción inusual (> 1/1.000 y < 1/100): **C**, reacción rara (> 1/10.000 y < 1.000): **D** y reacción muy rara (< 1/10.000): **E**.

Oído y laberinto: vértigo (B), zumbido.

General: debilidad (B), cansancio, hinchazón, malestar, dolor, aumento de peso.

Gastrointestinal: diarrea (A), dolor abdominal (B), mala digestión, náuseas (B), estreñimiento (B), ardor, flatulencia, sequedad de boca y vómitos.

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio (B), síntomas de gripe, infección del tracto urinario.

Musculo-esquelético: dolor de espalda, dolor articular, calambres, debilidad y dolor muscular.

Sistema nervioso: mareos (A), dolor de cabeza (A), somnolencia (B), mareo postural (mareo debido a los cambios de posición del cuerpo), disminución de varias formas de sensibilidad, sensaciones anormales como ardor, hormigueo y picazón en la piel, y sin motivo aparente, desmayos, temblores.

Respiratorio: falta de aire (B), bronquitis, rinitis, empeoramiento del asma, tos, hemorragia nasal.

Vascular: presión baja (B), hipotensión postural (disminución de la presión sanguínea con el cambio de posición del cuerpo) (B), rubor.

Hematopoyético: leucopenia (disminución de leucocitos en la sangre, que son las células que participan en el proceso de defensa inmunológica del cuerpo), trombocitopenia (disminución del número de plaquetas en la sangre; las plaquetas participan en el proceso de coagulación de la sangre).

Ojos: visión borrosa.

Hepatobiliar: colestasis (parada o dificultad en la excreción de bilis), hepatitis (inflamación del hígado), ictericia (depósito de pigmentos biliares en la piel provocando una coloración amarilla en piel y mucosas).

Sistema inmunológico: reacción alérgica, hipersensibilidad, incluyendo angioedema.

Exámenes: pruebas de función hepática anormal.

Metabolismo y nutrición: falta de apetito, aumento de peso.

Psiquiátrico: ansiedad (B), agitación, depresión, insomnio, nerviosismo.

Sistema urinario: disuria (dificultad/dolor al orinar), hematuria (sangre en orina), disfunción urinaria, aumento de la frecuencia urinaria, nocturia (necesidad frecuente de orinar durante la noche), poliuria (exceso de secreción y excreción de orina) (B), incontinencia urinaria (dificultad para controlar la orina).

Sistema reproductor: ginecomastia (aumento de las mamas en los hombres) (B), impotencia (B), dificultades de eyaculación (B), aumento de las mamas (B), impotencia y priapismo (erección persistente y dolorosa del pene) y eyaculación retrógrada (durante la relación sexual, el esperma en lugar de salir a través de la uretra va en dirección de la vejiga), disminución de la libido e hipospermia.

Piel y anexos: alopecia (caída del cabello), prurito (escozor), púrpura (pérdida de sangre desde los capilares de la piel o mucosas formando manchas), rash cutáneo (erupción en la piel), urticaria.

SOBREDOSIS:

Si se toma una dosis excesiva de este producto puede sufrir hipotensión, en cuyo caso usted debe acostarse boca arriba y buscar atención médica inmediata.

En caso de utilizar grandes cantidades de este medicamento, busque asistencia médica de forma rápida y, si es posible, lleve el envase o prospecto.

CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO:

Conservar a no más de 30°C. Proteger de la humedad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. AUA practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003) J Urol 2003; 170; 530-47.
2. Tacklind J, Fink H, MacDonald R, Rutks I, Wilt T. Finasterida para la hiperplasia prostática benigna. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 10. Art. No.: CD006015. DOI: 10.1002/14651858.CD006015
3. Lepor H., Williford WO, Barry MJ y cols. The Efficacy of Terazosin, Finasterida, or Both in Benign Prostatic Hyperplasia. N Engl J Med 1996; 335:533-540
4. Dr. Pablo Tesolin Unidad de Medicina Familiar [Hospital Italiano de Buenos Aires] Tesolin P. La combinación de Finasterida y Doxazosina fue más efectiva que la monoterapia en la hiperplasia prostática benigna. Evid. actual. práct. ambul. 2004; 7:104-105. Comentado de: McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of Doxazosin, Finasterida, and combination therapy on the Cincial Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349:2387-2398
5. Bahia LR, Araujo DV, Pepe C, Trindade M, Camargo CM, Javaroni V. Cost-effectiveness analysis of medical treatment of benign prostatic hyperplasia in the Brazilian public health system. Int Braz J Urol. 2012. Sep-Oct;38(5):595-605. Review. PubMed PMID: 23131517.
6. Bogdanov AB, Luk'ianov IV, Veliev EI. [Efficacy and safety of doxazosine in combination with Finasterida in the treatment of prostatic adenoma]. Urologiia. 2008 Nov-Dec;(6):44-9. Russian. PubMed PMID: 19248599.

7. Cohen SA, Parsons JK. Combination pharmacological therapies for the management of benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging*. 2012 Apr 1;29(4):275-84. doi: 10.2165/11598600-000000000-00000. Review. PubMed PMID: 22428659.
8. Elterman DS, Lawrentschuk N, Guns E, Hersey K, Adomat H, Wood CA, Fleshner N. Investigating contamination of phytotherapy products for benign prostatic hyperplasia with alpha-blockers and 5alpha-reductase inhibitors. *J Urol*. 2010. May;183(5):2085-9. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.097. Epub 2010 Mar 19. PubMed. PMID: 20303529.
9. Fwu CW, Eggers PW, Kaplan SA, Kirkali Z, Lee JY, Kusek JW. Long-term effects of doxazosin, Finasterida and combination therapy on quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):187-93. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.061. Epub 2013 Jan 25. PubMed PMID: 23357210.
10. Greco KA, McVary KT. The role of combination medical therapy in benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res*. 2008 Dec;20 Suppl 3: S33-43. doi:10.1038/ijir.2008.51. Review. PubMed PMID: 19002123.
11. Kaplan SA, Lee JY, Meehan AG, Kusek JW; MTOPS Research Group. Long-term treatment with Finasterida improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial. *J Urol*. 2011 Apr;185(4):1369-73. doi: 10.1016/j.juro.2010.11.060. Epub 2011 Feb 22. PubMed PMID: 21334655; PubMed Central PMCID: PMC3677556.
12. Krome S. [How effective is Finasterida?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011 Feb;136(8):354. doi: 10.1055/s-0031-1275154. Epub 2011 Feb 23. Review. German. PubMed PMID: 21348003.
13. Lavallée LT, Dahm P, Breau RH. Evidence-based urology in practice: composite endpoints. *BJU Int*. 2010 Sep;106(5):610-2. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09455. x. Epub 2010 Jun 14. PubMed PMID: 20553252.
14. Montorsi F, Alcaraz A, Desgrandchamps F, Hammerer P, Schröder F, Castro R. A broader role for 5ARIs in prostate disease? Existing evidence and emerging benefits. *Prostate*. 2009 Jun 1;69(8):895-907. doi: 10.1002/pros.20939. Review. PubMed PMID: 19267353.
15. Nichol MB, Knight TK, Wu J, Barron R, Penson DF. Evaluating use patterns of and adherence to medications for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2009 May;181(5):2214-21; discussion 2221-2. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.033. Epub 2009 Mar 17. PubMed PMID: 19296986.
16. Park DS, Shim JY. Histologic influence of doxazosin and Finasterida in benign prostatic hyperplasia accompanying chronic inflammation. *Urol Int*. 2008;81(4):441-6. doi: 10.1159/000167844. Epub 2008 Dec 10. PubMed PMID: 19077407.
17. Tacklind J, Fink HA, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasterida for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD006015. doi: 10.1002/14651858.CD006015.pub3. Review. PubMed PMID: 20927745.

18. Tarasov NI, Izmaïlov RI. [Efficacy of combined treatment of large prostatic adenoma with doxazosine and Finasterida]. Urologiia. 2009 Sep-Oct;(5):40-5. Russian. PubMed PMID: 20209869.
19. Vicentini FC, Hisano M, Agresta TS, Murta CB, Claro JF. Single port transvesical prostatectomy. Int Braz J Urol. 2012 May-Jun;38(3):432; discussion 433. PubMed PMID: 22765870.