

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	DUTASTERIDA / TAMSULOSINA
Nombre comercial y presentaciones	▲ DUODART® (GlaxoSmithKline S.A.) 0,5/0,4 mg 30cápsulas (39,07€)
Grupo terapéutico	G04CA: Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Descentralizado
Fecha de autorización	Marzo 2010
Fecha de comercialización	Septiembre 2010
Fecha de evaluación	Enero 2011

INDICACIONES ¹

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 para la reducción del riesgo de retención aguda de orina y de cirugía en dichos pacientes.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

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 tamsulosina actúa 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.

FARMACOCINÉTICA¹

Se ha demostrado la bioequivalencia entre DU/TA y la administración conjunta de ambos medicamentos por separado. En cuanto a su biodisponibilidad, se observa una reducción del 30% en la Cmax de TA tras la ingesta de alimento.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Esta nueva asociación se presenta en forma de cápsulas duras orales que contienen 0,5 mg de DU y 0,4 mg de hidroclicloruro de TA. La dosis recomendada es de 1 cápsula/24 h, 30 minutos después de la misma comida cada día.

EFICACIA CLÍNICA

El estudio CombAT, en realidad no llega a estudiar la asociación a dosis fijas¹, sino que emplea DU+TA en formulaciones separadas. Es un ensayo multicéntrico aleatorio a doble ciego en grupos paralelos de 4 años de duración que incluyó a 4.844 hombres ≥ 50 años que presentaban una puntuación según el IPSS ≥ 12 , un volumen prostático ≥ 30 ml y niveles de PSA $\geq 1,5$ ng/ml. El estudio tenía tres brazos de tratamiento: DU+TA (0,5 mg+0,4 mg respectivamente, en formulaciones separadas) y DU o TA junto a un placebo aunque, debido a razones éticas carecía de un brazo de doble placebo, lo cual es considerado una limitación del estudio ya que puede sobreestimar los resultados obtenidos (2,9,10). 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 DU⁹. Estas diferencias, aunque alcanzaron significación estadística, ($p < 0,001$), no se consideran de suficiente importancia ya que la guía NICE establece que la mínima diferencia importante en cuanto al IPSS ha de ser de 3 puntos⁵; si bien, la EMA establece tan sólo 2 puntos de diferencia¹¹.

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 la combinación de DU+TA (4,2%) frente a TA (11,9%; $p < 0,001$), pero no frente a DU (5,2%). En cuanto al 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 sola y -5,3 puntos para DU sola ($p < 0,001$)¹⁰.

No se dispone de estudios comparativos frente a otras asociaciones de 5-ARI+alfabloqueante (finasterida+doxazosina, finasterida+tamsulosina, etc.).

SEGURIDAD

► Reacciones adversas¹

En el ensayo CombAT la aparición de reacciones adversas fue significativamente mayor en el grupo de DU+TA (28% frente a 21% en los tratados con DU y 19% en el grupo de TA); si bien, los abandonos por reacciones adversas fueron similares en todos los grupos de tratamiento. En cuanto a las reacciones adversas cardiovasculares, se observó mayor incidencia de insuficiencia cardiaca entre los pacientes con DU+TA, o TA sola, que en los tratados con DU: 0,9%, 0,6% y 0,2%, respectivamente^{6,10}.

El uso de DU, debido al bloqueo hormonal que inducen los 5-ARI, se ha asociado a disminución de la libido y disfunción eréctil, así como reducción del volumen eyaculatorio y ginecomastia en algunos pacientes. La 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^{1,3,7}.

El junio la FDA emitió una alerta sobre los inhibidores 5-alfa-reductasa (dutasterida, finasterida) en la que advierte que pueden aumentar el riesgo de cáncer de próstata de alto grado. Esta información esta basada en la revisión de dos ensayos; uno es de prevención de cáncer de próstata (PCPT), que compara finasterida 5 mg frente a placebo con una duración de 7 años y el otro es de la reducción por dutasterida de acontecimientos de cáncer de próstata (REDUCE), que compara dutasterida 0,5 mg frente a placebo de 4 años de duración.

► **Contraindicaciones y precauciones**

Al igual que finasterida, DU puede inhibir el desarrollo de fetos masculinos, por lo que el medicamento no debe ser manipulado por mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y los hombres en tratamiento con DU deben utilizar preservativo y no deben donar sangre durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento para evitar la transmisión a embarazadas^{1,7}. La DU se absorbe a través de la piel por lo que las mujeres, niños y adolescentes deben evitar el contacto con cápsulas rotas y si éste se produce se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón¹.

DU/TA está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes, pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes y en aquellos con antecedentes de hipotensión ortostática e insuficiencia hepática grave. En caso de insuficiencia renal grave, DU/TA se administrará con precaución ya que no se han realizado estudios en esta población. Debido a la posibilidad del “Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio”, no se recomienda el inicio del tratamiento con esta asociación en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas. Ya que esta presentación contiene colorante amarillo anaranjado S (E110), puede causar reacciones alérgicas¹.

► **Utilización en situaciones especiales¹**

Insuficiencia renal: grave, debe utilizarse con precaución.

Insuficiencia hepática: leve a moderada, se debe utilizar con precaución.

Ancianos: no requiere ajuste de dosis.

► **Interacciones¹**

Las concentraciones plasmáticas de DU pueden aumentar con la administración conjunta de inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (ritonavir, nefazodona e itraconazol, entre otros). La TA podría aumentar los efectos hipotensores de otros fármacos (anestésicos). Se aconseja precaución cuando se administre TA en pacientes tratados con warfarina.

Por otra parte, en los pacientes con HBP siempre debe descartarse la existencia de un cáncer de próstata (puede causar los mismos síntomas que la HBP). La concentración de PSA es un componente importante en la detección del cáncer de próstata: un valor basal de PSA < 4 ng/ml en pacientes tratados con DU/TA no excluye un diagnóstico de cáncer de próstata ya que la DU provoca una disminución de los niveles de PSA en suero de aproximadamente un 50%, después de 6 meses de tratamiento. Esta reducción de aproximadamente un 50% de los niveles de PSA debe tenerse en cuenta a la hora de tomar decisiones tales como pedir o no una biopsia.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: dutasterida y tamsulosina en monoterapia. Otras asociaciones de 5-ARI (finasterida, dutasterida) con alfabloqueantes (tamsulosina, alfuzosina, doxazosina, etc.).

Eficacia: SIMILAR A DUTASTERIDA SOLA.

Los resultados de la variable principal (reducción del riesgo de retención urinaria aguda o cirugía prostática debida a la HBP) del estudio CombAT muestran una reducción estadísticamente significativa frente a TA, pero no frente a DU sola.

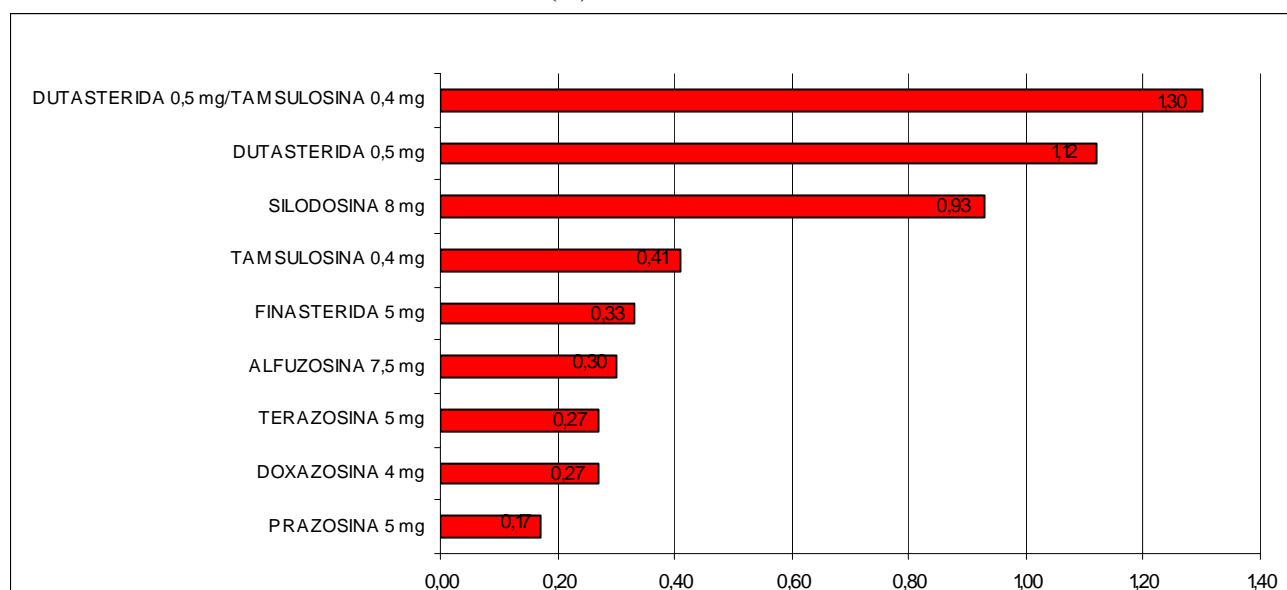
No se dispone de estudios comparativos frente a otras asociaciones de 5-ARI+alfabloqueantes.

Seguridad: La incidencia de RAM fue significativamente mayor en el grupo DU+TA, sin observarse diferencias significativas en el número de abandonos por RAM frente a la monoterapia con DU o TA. No se dispone de estudios comparativos frente a otras asociaciones de 5-ARI+alfabloqueantes.

Pauta: SIMILAR

Coste: El coste diario del tratamiento con la asociación DU/TA es menor que el de el tratamiento combinado con ambos medicamentos (DU+TA), pero superior al de otras combinaciones de alfabloqueantes+finasterida.

Coste tratamiento día (€)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los síntomas de la HBP se clasifican en irritativos o de llenado (urgencia y/o frecuencia miccional y nocturia) y obstructivos o de vaciado (disminución en la fuerza y tamaño del chorro miccional, intermitencia-paro del chorro una vez comenzado, vaciado incompleto, goteo postmiccional). La enfermedad es de naturaleza progresiva por lo que los síntomas y el ritmo del flujo pueden empeorar induciendo complicaciones (retención urinaria) e induciendo la necesidad de cirugía².

En el tratamiento farmacológico de la HBP se emplean dos clases de medicamentos: alfabloqueantes y 5-ARI. Los alfabloqueantes relajan la musculatura lisa de la próstata y el cuello vesical aliviando rápidamente los síntomas y mejorando el flujo, ya que hace disminuir la resistencia uretral a la salida de orina. Constituyen el tratamiento de elección de la HBP como medio para prevenir la retención urinaria aguda, sin presentar ningún efecto sobre el volumen de la próstata, ni sobre su crecimiento²⁻⁴. La respuesta a los alfa-bloqueantes se hace evidente al cabo de las 4-6 semanas³⁻⁵.

Inicialmente, se utilizaron en el tratamiento de la HBP alfabloqueantes no selectivos (fentolamina, fenoxibenzamina). Posteriormente, aparecieron alfabloqueantes selectivos de los receptores alfa-1 (doxazosina, prazosina, terazosina) que producían menos efectos secundarios. Actualmente se dispone de alfabloqueantes alfa-1A (alfuzosina y tamsulosina) que son uroselectivos, por lo que mejoran la

tolerancia. Los efectos secundarios (hipotensión ortostática) se minimizan aún más al administrarlos por la noche y comenzar con dosis bajas. Desaparecen al retirar los fármacos^{3,5}.

Aunque no se han llevado a cabo estudios comparativos entre los diferentes alfabloqueantes, diversos meta-análisis muestran que presentarían una eficacia similar para el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior^{6,7}.

En cuanto a los 5-ARI (finasterida, dutasterida), constituyen una alternativa adecuada para los pacientes con HBP que presentan 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^{2-4,8}. No se han realizado estudios comparativos directos entre los 5-ARI, aunque la evidencia disponible sugiere que tanto finasterida como dutasterida tienen un perfil comparable de eficacia y seguridad⁶. La respuesta a los 5-ARI puede tardar hasta 6 meses en obtenerse³⁻⁵.

Algunas recomendaciones de tratamiento de la HPB consideran la combinación de ambos tratamientos cuando existe sintomatología moderada-grave (International Prostate Symptom Score o IPSS entre 8 y 20), volumen prostático grande al tacto rectal y antígeno prostático específico o PSA > 1,4 ó 1,5 ng/ml, por ser todos ellos factores pronósticos de enfermedad progresiva^{3,5}. Existen ensayos que ponen de manifiesto que es posible la retirada del alfabloqueante del tratamiento combinado a los 6-12 meses sin recurrencia de los síntomas^{5,6}.

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 separado⁷, pero las diferencias encontradas en relación a la sintomatología, aunque significativas desde el punto de vista estadístico, no fueron relevantes desde el punto de vista clínico^{4,5}. No obstante, este estudio motivó que se siguieran investigando otras combinaciones de alfabloqueantes+5-ARI, siendo el estudio CombAT el más relevante en este sentido⁶.

La consideración de tratamiento combinado (alfabloqueante+5-ARI) debería restringirse a pacientes con próstata aumentada (> 30 gramos), síntomas urinarios moderados o graves, PSA > 1,4 ng/ml, y elevado riesgo de progresión, que no hayan tenido suficiente respuesta a 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 (principalmente insuficiencia cardíaca)^{5,12}.

La reducción del riesgo de retención urinaria aguda o cirugía prostática debida a la HBP fue significativamente menor para DU+TA frente a TA; pero no ocurrió lo mismo frente a DU sola¹⁰.

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^{5,6}.

Aunque el coste diario del tratamiento con DU/TA es menor que el del tratamiento combinado, éste es superior al de la administración de otros alfabloqueantes + 5-ARI, tales como: finasterida+ doxazosina o finasterida+tamsulosina.

CONCLUSIONES

- La asociación dutasterida/tamsulosina (DU/TA) a dosis fijas ha sido comercializada para el tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y

para la reducción del riesgo de retención aguda de orina y cirugía en pacientes con síntomas de HBP de moderados a graves.

- Sólo se dispone de un ensayo clínico aleatorio en el que se compara la eficacia y seguridad de (DU+TA) -administrados por separado- frente a ambos fármacos en monoterapia. Los resultados de la variable principal del estudio (reducción de riesgo de retención urinaria aguda o necesidad de cirugía) muestran una eficacia significativamente mayor de DU+TA frente a TA, pero no frente a DU en monoterapia.
- En algunas guías y documentos de consenso sobre el tratamiento de la HBP en pacientes con síntomas moderados o graves y riesgo elevado de progresión de la enfermedad (caso de los ancianos) se contempla la administración conjunta de un alfabloqueante como TA y un inhibidor de la 5-alfa reductasa (5-ARI) como DU.
- Con relación a la seguridad, las reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo tratado con DU+TA que en los que recibieron sus componentes en monoterapia, no observándose diferencias en abandonos por RAM. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares fue similar en todos los brazos del ensayo, aunque la insuficiencia cardiaca fue mayor en los pacientes tratados con TA (sola o combinada) y los trastornos de la libido (alteraciones en la eyacuación y disfunción eréctil) fueron mayores entre los pacientes que recibieron DU (sola o combinada).
- Existe escasa evidencia en cuanto a las ventajas de la administración de alfabloqueante+5-ARI. En el único estudio realizado, DU+TA no ha conseguido demostrar claramente su superioridad frente a DU sola y, a efectos de coste, aunque esta asociación es más barata que la administración de ambos medicamentos por separado, sigue siendo más cara que otras posibles combinaciones de alfabloqueante con 5-ARI.

FRASE RESUMEN: La asociación dutasterida/tamsulosina presenta una eficacia similar a dutasterida sola y más efectos secundarios.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”



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. Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.



INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona **T** 848429047 **F** 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzabal.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Roehrborn et al. Eur Urol 2010; 57(1): 123-31. (Ensayo CombAT)	ECA multicéntrico a doble ciego en grupos paralelos Objetivo: determinar si DU+TA es más eficaz que cada monoterapia en la RRR de retención urinaria aguda, cirugía relacionada con la HBP y progresión clínica de la HBP a los 4 años en hombres con riesgo elevado de progresión Duración= 4 años	4.844 hombres \geq 50 años de edad : DU+TA: n= 1.610 DU: n= 1.623 TA: n= 1.611 Criterios inclusión: IPSS \geq 12, volumen prostático \geq 30 cm ³ , PSA \geq 1,5 ng/ml, Qmax > 5ml/s y \leq 15 ml/s (mínimo volumen vaciado \geq 125 ml). Criterios exclusión: PSA > 10 ng/ml, antecedentes o evidencia de cáncer prostático, antecedentes de AUR 3 meses antes, uso de 5-ARI en los 6 meses previos (o DU en los 12 meses previos), uso de alfabloqueante o fitoterapia para la HBP durante los 15 días previos	DU+TA (0,5 mg+0,4 mg) DU (0,5 mg+placebo) TA (0,4 mg+placebo)	Análisis por intención de tratar Variable principal: Tiempo hasta el primer evento de AUR o HBP-cirugía, expresado como % pacientes que experimentan AUR o HBP-cirugía RRR de DU+TA con respecto a DU en monoterapia y TA en monoterapia Variables secundarias: - Progresión clínica de la HBP -RRR de DU+TA con respecto a DU y TA en monoterapia - Comparación en el cambio de IPSS	El 66% de los pacientes completaron el ensayo (3.195) Resultados variable principal: DU+TA: 4,2% DU: 5,2% (p=0,18) TA: 11,9% (p<0,001) RRR de DU+TA con respecto a: DU: 19,6% (-10,9%, 41,7%) TA: 65,8% (54,7%, 74,1%) Variables secundarias: - Progresión clínica de la HBP DU+TA: 12,6% DU: 17,8% (p<0,001) TA: 21,5% (p<0,001) RRR de DU+TA con respecto a: DU: 31,2% (17,7%, 42,5%) TA: 44,1% (33,6%, 53,0%) Comparación en el cambio de IPSS	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 Total: 4 puntos

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
					DU+TA: - 6,3 puntos DU: - 5,3 puntos (p<0,001) TA: - 3,8 puntos (p<0,001)	
				- Proporción de pacientes con una respuesta IPSS \geq 25% -Mejora \geq 3 puntos - Incremento de Qmax - Cambios del volúmen prostático total Seguridad	- Proporción de pacientes con una respuesta IPSS \geq 25% DU+TA: 67% DU: 61% (p<0,01) TA: 52% (p<0,01) -Mejora \geq 3 puntos DU+TA: 71% DU: 66% (p<0,01) TA: 59% (p<0,01) - Incremento de Qmax DU+TA: 2,4 ml/s DU: 2,0 ml/s (p<0,05) TA: 0,7 ml/s (p<0,001) - Cambios del volúmen prostático total DU+TA: -27,3% DU: -28,0% (p=0,42) TA: +4,6% (p<0,001)	Aleatoriz.: 1+1 Ciego: 1+1 Pérdidas: 1 Total: 5
					La frecuencia de RAM fue significativamente mayor con DU+TA, pero la tasa de abandonos por RAM fue similar en los 3 grupos. Las RAM cardiovasculares totales fue similar en los 3 grupos, pero la insuficiencia	

					cardiaca fue más alta en los grupos de DU+TA y TA. El cáncer prostático como RAM fue más elevado en el grupo TA. El PSA disminuyó en los grupos de DU+TA y DU y aumentó en el de la TA.	
--	--	--	--	--	---	--

AB: alfabloqueante

5-ARI: inhibidor de la 5-alfa reductasa

AUR: retención urinaria aguda

DU: dutasterida

ECA: ensayo clínico aleatorio

HBP: hiperplasia benigna de próstata

HBP-cirugía: cirugía prostática debida a hiperplasia benigna de próstata

IPSS: Índice Internacional de Síntomas Prostáticos

PSA: antígeno prostático específico

Qmax: índice de flujo urinario máximo

RAM: reacción adversa por medicamento

RRR: reducción de riesgo relativo

TA: tamsulosina

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Duodart® (dutasterida/hidrocloruro de tamsulosina). Laboratorios GlaxoSmithKline, 2010 mayo. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalle> Form.
- 2- 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.
- 3- Castiñeiras Fernández J et al. Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para atención primaria. *Actas Urol Esp* 2010; 34(1): 24-34.
- 4- Hipertrófia benigna de próstata : cáncer de próstata : proceso asistencial integrado. 2ª ed. Sevilla: Consejería de Salud, 2005.
- 5- 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> [consultado el 12-01-2010].
- 6- Combodart®. *New Drug Eval* 2010; (108).
- 7- Dutasteride (Avodart) with tamsulosin (Flomax) for benign prostatic hyperplasia. *Med Lett Drugs Ther* 2008; 50(1296): 79-80.
- 8- 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 [consultado el 12-01-2010].
- 9- 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.
- 10- Roehrborn CG et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57(1): 123-31.
- 11- 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 [consultado el 19-01-2011].
- 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> [consultado el 24-01-2010].