



Omnic Ocas **Monografía**



INDICE

Resumen	2
1 Hiperplasia benigna de próstata (HBP)	7
Resumen del capítulo	7
Hiperplasia benigna de próstata	8
Nocturia	9
2 Formulación de Omnic Ocas®	15
Resumen del capítulo	15
Farmacología y farmacocinética	16
Omnic Ocas®: Objetivos de desarrollo conseguidos	17
3 Eficacia clínica de Omnic Ocas®	21
Resumen del capítulo	21
Estudios de eficacia	22
Tamsulosina OCAS®: Ensayo clínico fase IIb	23
Tamsulosina OCAS®: Ensayo clínico fase IIIa	25
Omnic Ocas®: Estudio piloto fase IIIb	28
4 Seguridad y tolerabilidad de Omnic Ocas®	33
Resumen del capítulo	33
Estudios 1	35
Estudios 2	37
Estudios 3	38
5 Omnic Ocas® ficha técnica	41
Ficha técnica	41
Lista de abreviaturas	45



RESUMEN

La Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP) consiste en un aumento no maligno del tamaño de la próstata debido a la proliferación de los tejidos glandular y conectivo de la glándula prostática.

- La HBP afecta aproximadamente a 1 de cada 4 varones, con un aumento de la incidencia a medida que aumenta la edad.
- Más del 50% de los varones mayores de 60 años y el 80% de los varones mayores de 80 años padecen algún grado de HBP.

La HBP con frecuencia se acompaña de síntomas irritativos y obstructivos del tracto urinario inferior (STUI).

- Estos síntomas incluyen aumento de la frecuencia miccional, nocturia (el síntoma más incapacitante, ya que al interferir con el sueño causa fatiga diurna, con los riesgos que se asocian a la falta de atención), urgencia, esfuerzo miccional, retardo miccional, chorro débil, chorro intermitente y sensación de vaciado incompleto.
- Los síntomas de HBP pueden interferir con la actividad de la vida diaria y por tanto producir un impacto negativo en la calidad de vida (CdV).
- La HBP a largo plazo puede dar lugar a complicaciones severas.

Omnico Ocas® es un producto nuevo, fruto de un avanzado desarrollo, indicado para el tratamiento de los STUI asociados a HBP.

- **Omnico Ocas®** proporciona una liberación constante del fármaco activo a lo largo del tracto gastrointestinal (GI), incluyendo el colon.
- **Omnico Ocas®** proporciona unos niveles plasmáticos relativamente constantes, con una relación pico/valle que asegura una eficacia sostenida a lo largo de 24 horas del día.
- Debido a la concentración constante del fármaco a lo largo del día y la noche, **Omnico Ocas®** proporciona un alivio eficaz de los síntomas de STUI/HBP y reduce la nocturia, lo que permite al paciente disfrutar de un sueño ininterrumpido de mayor duración y una mejor calidad de vida.
- **Omnico Ocas®** presenta una mejor tolerabilidad cardiovascular en comparación con la formulación convencional de tamsulosina.



CAPITULO 1

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA (HBP)

RESUMEN DEL CAPÍTULO

La HBP es una enfermedad caracterizada por la presencia de síntomas del tracto urinario inferior (STUI) que tiene un impacto negativo sobre la CdV del paciente.

La nocturia es uno de los síntomas más molestos de la HBP.

La nocturia puede dar lugar a interrupciones considerables del sueño, con importantes consecuencias negativas para el bienestar del paciente, su salud y su habilidad para desenvolverse en la vida diaria.

Uno de los objetivos del tratamiento de la HBP consiste en mejorar la CdV del paciente mediante la disminución de los síntomas de HBP, especialmente la nocturia.

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

El término hiperplasia benigna de próstata (HBP) se refiere al crecimiento no maligno del tejido glandular y conectivo de la glándula prostática.

Si se deja evolucionar sin tratamiento, la HBP puede dar lugar a serias complicaciones, tales como retención urinaria aguda, hematuria microscópica, infecciones del tracto urinario, uropatía obstructiva, cálculos vesicales e incluso fracaso renal. Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados a HBP pueden tener un impacto considerablemente negativo sobre la CdV del paciente.

Síntomas

Los síntomas de tracto urinario inferior (STUI) que generalmente se asocian a HBP aparecen reflejados en la tabla 1.1.²



Tabla 1.1 Síntomas urinarios asociados a HBP²

Síntomas irritativos

Nocturia
Aumento de la frecuencia
Urgencia miccional
Incontinencia de urgencia

Síntomas obstructivos

Retraso miccional
Chorro débil
Esfuerzo
Vaciado incompleto de la vejiga
Goteo terminal
Micción prolongada

Prevalencia

Según datos estimados, la HBP afecta aproximadamente a 1 de cada 4 varones con un aumento de la incidencia a medida que avanza la edad. Los sondeos sugieren que más del 50% de los varones mayores de 60 años² y el 80% de los mayores de 80 padece algún grado de HBP. Sin embargo, es difícil determinar la prevalencia exacta debido a las diferencias que existen en cuanto a la definición de HBP y el modo de diagnosticar la enfermedad (por ejemplo, basándose simplemente en la sintomatología o bien en medidas más objetivas tales como ecografía o histología).

- En 1993 en una encuesta realizada a 21 19 varones en Minnesota, EEUU, se halló una prevalencia de HBP (basada en síntomas moderados a severos) del 13% en varones de 40-49 años, que aumentaban al 28% en los mayores de 70 años.³
- En 1991, en una encuesta realizada a 705 varones en una comunidad escocesa se halló que la HBP (definida por la sintomatología y por ecografía transrectal) afectaba al 25% de los varones con edades entre 40 y 79 años. Una vez más, la prevalencia de HBP aumentaba considerablemente con la edad: la HBP afectaba a 1 de cada 7 varones entre 40 y 49 años, aumentando a casi 1 de cada 2 entre 60 y 69 años.⁴

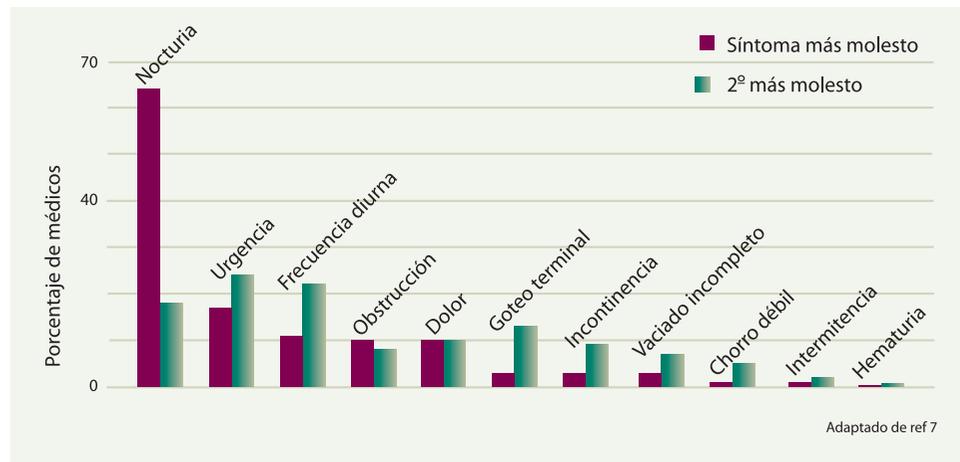
NOCTURIA

La nocturia constituye un síntoma particularmente importante, dado que afecta a todos los aspectos de la vida del paciente. La fragmentación y la privación del sueño que se derivan de la nocturia pueden tener un impacto profundamente negativo sobre la calidad de vida del paciente, sus actividades diurnas e incluso su salud⁵. La prevalencia de la nocturia aumenta con la edad, de aproximadamente 30% en varones de 45 años a cerca de 80% en varones de 80 años⁶. En numerosos estudios, tanto los pacientes



como sus médicos han señalado, que la nocturia constituye uno de los síntomas más molestos de la HBP^{5,6} (Figura 1.1)⁷. No solo los pacientes si no sus parejas y cuidadores pueden experimentar esta alteración del sueño⁶. Por lo que no se debe subestimar la relevancia que tiene la nocturia en la mala CdV de quienes la sufren y, por tanto, la importancia de aliviar este síntoma para conseguir una mejoría de la CdV.

Figura 1.1: La nocturia es el síntoma molesto de la HBP⁷

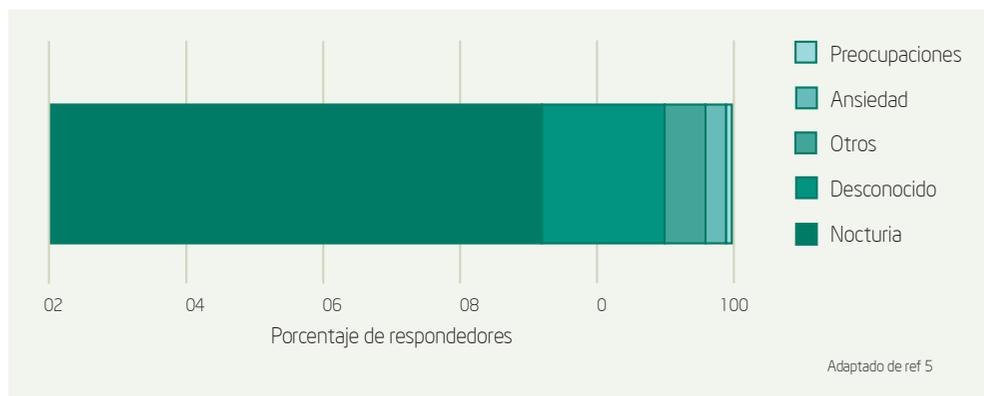


Impacto de la nocturia sobre el sueño

La nocturia es la causa más frecuente de interrupción del sueño en varones de 50-90 años; constituye aproximadamente el 70% de todos los casos de alteración del sueño (Figura 1.2)⁵.

En una encuesta holandesa (n=819), los pacientes para los que la nocturia constituía un problema (≥ 1 episodio por la noche) experimentaban significativamente más alteraciones del sueño y tenían una CdV considerablemente menor ($p < 0.05$), que aquellos pacientes, que o bien no presentaban nocturia o si la presentaban, no constituía un problema para ellos⁸.

Figura 1.2: La nocturia es la causa más frecuente de alteración del sueño en varones de 50-93 años



Consecuencias negativas de la nocturia

Los pacientes con dos o más micciones nocturnas presentan fatiga diurna, que se manifiesta como un bajo nivel de energía y una disminución del rendimiento del trabajo⁶.

La nocturia que sufre un paciente también puede tener consecuencias negativas en otras personas. Las parejas de los pacientes con nocturia refieren alteraciones del sueño y fatiga diurna que puede ser tan acusada como la del propio paciente. La deprivación de sueño que experimentan los cuidadores pueden ser un factor significativo a la hora de contratar servicio de atención de enfermería en personas mayores⁶.

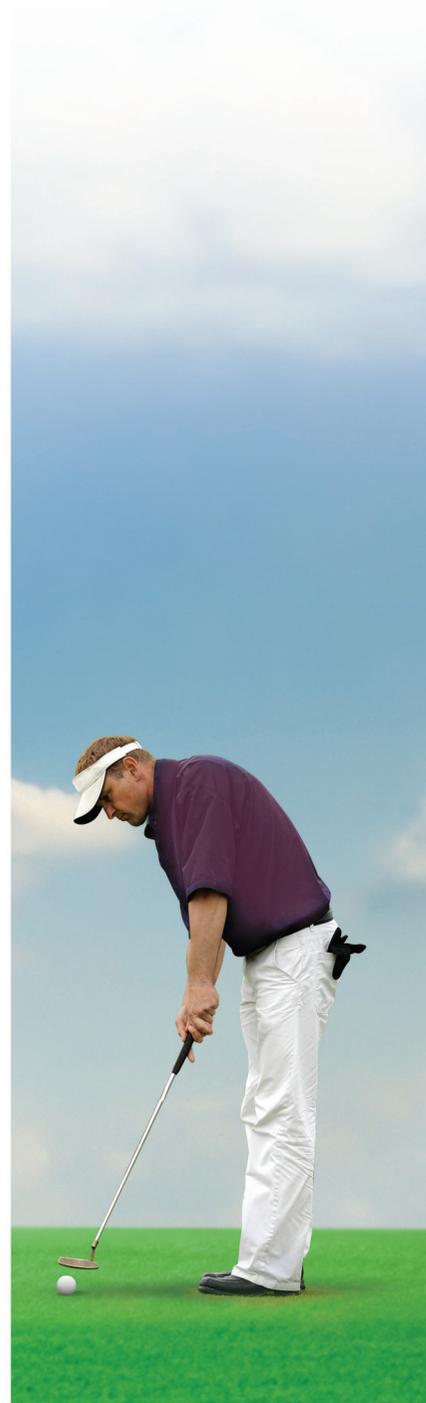
Importancia del sueño

El sueño inadecuado y/o discontinuo se asocia con un espectro de consecuencias negativas que incluyen somnolencia y fatiga diurna, escasa concentración, disminución de la memoria y alteración del ánimo. No sorprende, por tanto, que la interrupción del sueño se asocie con una disminución del rendimiento laboral y un aumento del riesgo de accidentes tanto en casa, como conduciendo, como en el trabajo. La alteración del sueño también tiene una correlación positiva con alteraciones de la salud tales como depresión, inmunosupresión, enfermedad cardiovascular e incluso un aumento de la mortalidad^{5,6}.

Patrones normales y alterados del sueño

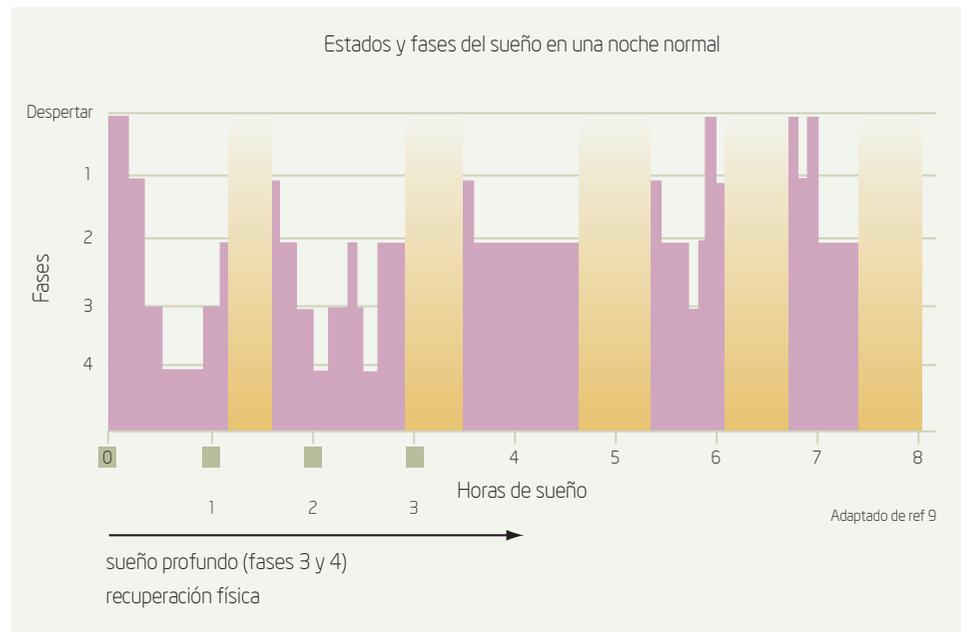
El sueño normal esta conformado por ciclos que se repiten varias veces durante una noche de sueño normal. Cada ciclo comprende una fase de sueño no-REM que se inicia con un sueño superficial o estadio 1, que progresivamente se va profundizando hasta el estadio 4, del cual nuevamente se va emergiendo hasta el estadio 1, seguido generalmente por un ciclo de sueño REM (del inglés Rapid Eye Movement) (Figura 3)^{5,9}. El sueño no-REM, representa del 75 % al 80% del tiempo del sueño, se piensa que es necesario para la recuperación física y estímulo del sistema inmune, mientras el sueño REM, que representa el 20% al 25% restante, parece contribuir al bienestar psicológico y emocional⁵.

La fase 1 del sueño no-REM es la fase de transición o somnolencia, la fase 2 representa alrededor del 50% del tiempo total del sueño y se denomina con frecuencia sueño real.^{5,9} Las fases 3 y 4 son las fases de sueño más profundo. Se denominan también sueño de onda lenta (SOL), debido al característico trazado electroencefalográfico (EEG) que se registra durante este periodo^{5,9}. El sueño profundo (fase 3 y 4) representa aproximadamente el 25 % del tiempo total de sueño, y es necesario para la recuperación física y para sentirse descansado al levantarse^{5,9}.



Despertarse durante este periodo puede interferir de modo considerable con el patrón del sueño, y la mayor parte del sueño profundo no-REM predomina durante las primeras 3ª y 4ª hora del sueño⁵. La segunda mitad de la noche contiene periodos largos de sueño REM y muy poco o incluso nada de sueño profundo⁵ (Figura 1.3),⁹ por tanto, es especialmente importante conseguir un sueño ininterrumpido durante la primera mitad de la noche⁵.

Figura 1.3 El sueño profundo tiene lugar durante la primera mitad de la noche



Medida de la calidad del sueño: Herramientas para evaluar la nocturia CdV

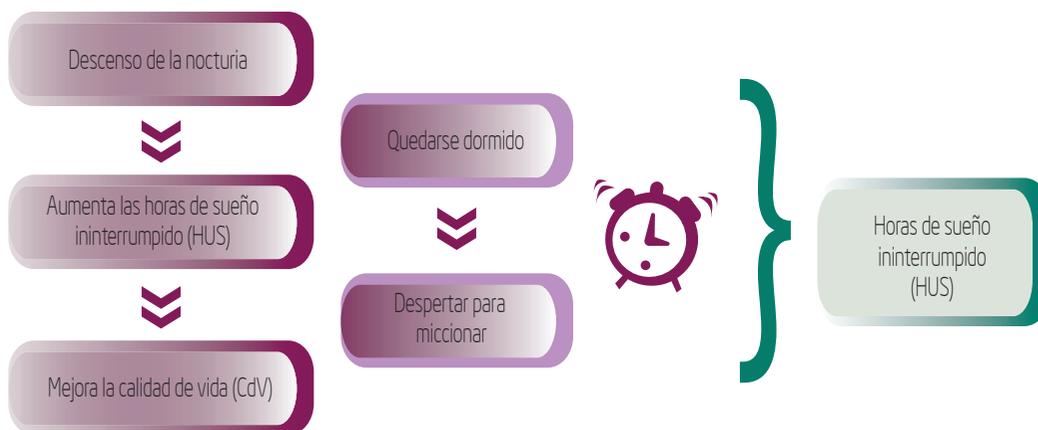
El cuestionario I-PSS (Internacional Prostate Symptom Score) es la herramienta más utilizada para evaluar los STUI, incluyendo la nocturia. El apartado de nocturia del I-PSS determina el número de despertares nocturnos para orinar. Sin embargo, no queda clara la relevancia clínica del número de despertares. El I-PSS no proporciona ninguna información sobre tiempo que transcurre hasta la primera micción ni el grado de molestia que experimenta el paciente¹⁰. Estos datos contribuirían a definir de forma más precisa el beneficio clínico que se consigue con el tratamiento.

El cuestionario sobre nocturia y calidad de vida (N-QoL, Nocturia-Quality of Life) es una herramienta recientemente validada que se diseñó especialmente para evaluar el impacto de la nocturia sobre la calidad de vida¹¹. Las horas de sueño ininterrumpido (HUS, Hours of Undisturbed Sleep) también se han propuesto hace poco como un instrumento para valorar la mejoría de la nocturia y la calidad de vida (Figura 1.4)^{2,13}.



Dado el deterioro de la calidad de vida que supone la nocturia, parece lógico esperar que un descenso incluso moderado en el número de micciones puede ser una buena medida de la calidad del sueño, ya que la parte más reparadora del sueño (Fases 3 y 4) tienen lugar durante la primera mitad de la noche. La utilización de instrumentos como el N-QoL y el HUS en ensayos clínicos de nuevas terapias para la HBP proporcionará una mejor comprensión de la nocturia y la calidad de sueño⁵.

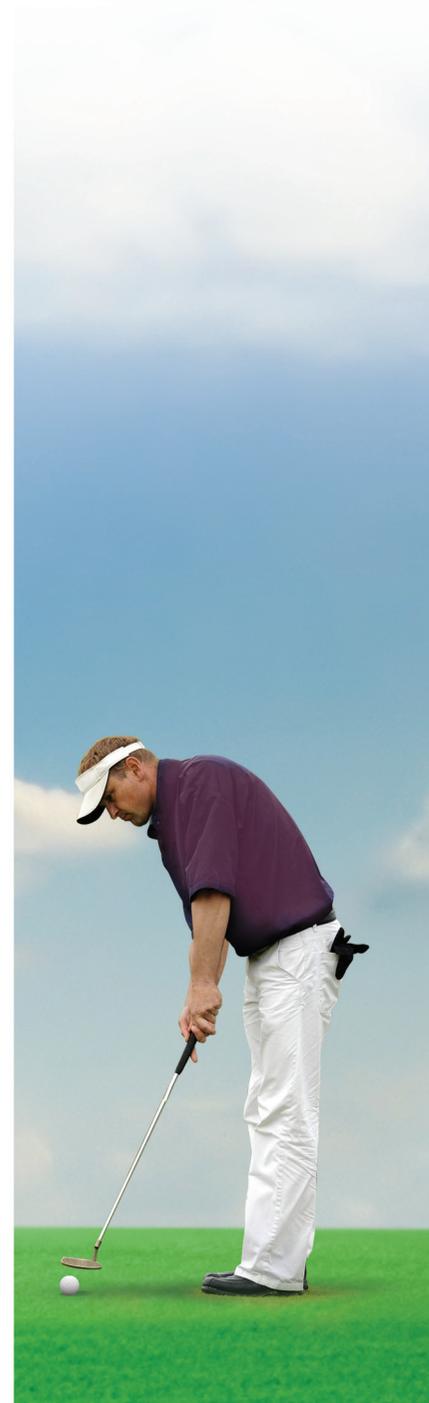
Figura 1.4: ^{12,13}



LA NOCTURIA TIENE IMPACTO NEGATIVO SOBRE LA SALUD Y LA CALIDAD DE VIDA DE TODOS LOS IMPLICADOS:

- Los despertares nocturnos frecuentes pueden dar lugar a falta de sueño en pacientes con nocturia, sus parejas y cuidadores^{5,6}.
- La nocturia produce interrupción del sueño y pérdida del mismo, con consecuencias negativas sobre la salud^{5,6}.

Por tanto, existe una asociación significativa entre la nocturia y el deterioro de la salud.



El HUS puede ser un buen instrumento de medida de la calidad del sueño y del impacto de la nocturia

Referencias bibliográficas

1. Kumar P, Clark M. Renal Disease tumours of the kidney and genitourinary tract In: Kumar P, Clark M. Eds. Clinical Medicine. 5th ed. Edimburgh WB Saunders; 2002: 661-664.
2. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperlasia. Lancet 2003; 361: 1359-1367.
3. Chute CG, Passer LA, Girman CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms J Urol 1993; 150: 85-89.
4. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community Lancet 1991; 338: 469-471.
5. Abrams P. Nocturia: the effect on sleep and related health consequences. Eur Urol Suppl 2005; 3: 1-7.
6. Schulman CC, Asplund R, Desgrandchamps F, et al. The Impact of nocturia on health status and quality of life in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) Eur Urol Suppl 2005; 4: 1-8.
7. Data on file. 2003 Yamanouchi Pharmaceuticals Co. Tokyo Japan.
8. Van Dijk L, Kooij DG, Shellevis FG, et al. Nocturia impact quality of life in a Dutch adult population BJU Int 2004; 93: 1001-1004.
9. Roehrs T. Sleep physiology and pathophycology. Clin Cornerstone 2000; 2: 1-12.
10. Blaivas JG. The bladder is an unreliable witness. Neurourol Urodyn 1996; 15: 443-445.
11. Abraham L, Hareendran A, Mills IW, et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. Urology 2004; 63: 481-486.
12. Asplund R. Nocturia: consequences for sleep and daytime activites and associated risks. Eur Urol Suppl 2005; 3: 24-32.
13. Djovan B. The Impact of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS®) on Nocturia and the anality of sleep Preliminary Results of a Pilot Study. Eur Urol Suppl 2005; 4: 61-68.



CAPITULO 2

FORMULACIÓN DE OMNIC OCAS[®]

RESUMEN DEL CAPÍTULO

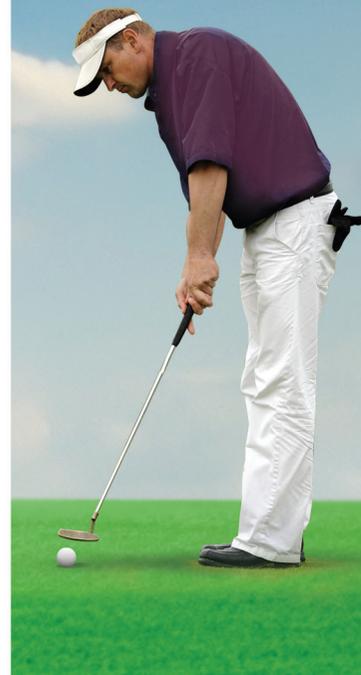
Omnic Ocas[®] es una formulación avanzada que se diseñó para cumplir con las características ideales de un tratamiento para la HBP.

Omnic Ocas[®] ofrece una liberación continua y constante de tamsulosina durante un periodo de 24 horas, evitando el descenso rápido de la concentración plasmática que, tras alcanzar la C_{max} , habitualmente tiene lugar con los tratamientos convencionales.

Omnic Ocas[®] mantiene niveles plasmáticos constantes incluso durante la noche, cuando los tratamientos convencionales tienen concentraciones sub-óptimas en plasma y, por tanto, produce un alivio mayor de la nocturia.

Omnic Ocas[®] consigue niveles constantes en plasma independientemente de la ingesta de alimentos.

Omnic Ocas[®] transporta agua a lo largo del tracto GI incluso en el colon, donde el contenido de agua es escaso, proporcionando así un control óptimo de los síntomas de HBP, especialmente de la nocturia.



FARMACOLOGIA FARMACOCINÉTICA

El objetivo primordial del desarrollo de Ocas® (Oral Cotrolled Absorption System), sistema oral de absorción controlada fue diseñar una nueva forma de administrar tamulosina capaz de superar las importantes variaciones de los parámetros fisiológicos del tracto gastrointestinal (TGI) que afectan la absorción del fármaco y a su perfil farmacocinético (PK). Como tratamiento para la HPB, Ocas® cumple los requisitos de una formulación ideal.

- El contenido acuoso del TGI es esencial para la liberación constante y la absorción de fármacos¹.
- La cantidad de fluido a lo largo del TGI fluctúa considerablemente, siendo mayor en el segmento proximal y mucho menor en el distal.
- De forma ideal, un fármaco no debería verse afectado por ningún cambio en el contenido acuoso del TG¹.

CARACTERÍSTICAS DE UN TRATAMIENTO IDEAL PARA LOS SÍNTOMAS DE HBP

- **Liberación constante de fármaco durante 24 horas.**
- **Eliminación de la influencia de los alimentos sobre la absorción.**
- **Liberación constante a pesar del bajo contenido acuoso gastrointestinal.**

Así, a diferencia de los tratamientos convencionales, **Omic Ocas®** se hidrata rápidamente y transporta el agua a través de todo el TGI. Incluyendo el colon donde el contenido acuoso es menor y, de este modo, mantiene concentraciones plasmáticas del fármaco durante las 24 horas.



CARACTERÍSTICAS DE OMNICON OCAS®

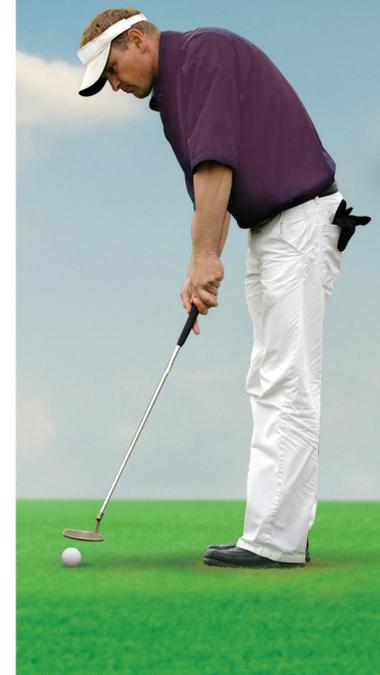
- **Mantiene concentraciones constantes en plasma durante 24 horas, aspecto esencial para el control de los síntomas por la noche.**
- **Es independiente de la ingesta de alimentos: comodidad posológica.**
- **La fluctuación de los niveles plasmáticos es limitada.**
- **Transporta agua a lo largo de todo el TGI, incluyendo el colon donde el contenido acuoso es menor.**

Omnicon Ocas® es una formulación nueva y única que proporciona niveles constantes de fármaco incluso en el colon, donde el agua está prácticamente ausente.

OMNICON OCAS®: OBJETIVOS DE DESARROLLO CONSEGUIDOS

Omnicon Ocas®, que se diseñó para actuar independientemente del contenido líquido del TGI, transporta su propio sistema acuoso y de este modo es capaz de proporcionar niveles constantes de fármaco independientemente de la cantidad de fluidos del TGI, incluso en el colon. **Omnicon Ocas®** libera y mantiene niveles plasmáticos de tamulosina constantes incluso durante la noche, un tiempo en el que los tratamientos convencionales proporcionan concentraciones plasmáticas sub-óptimas.

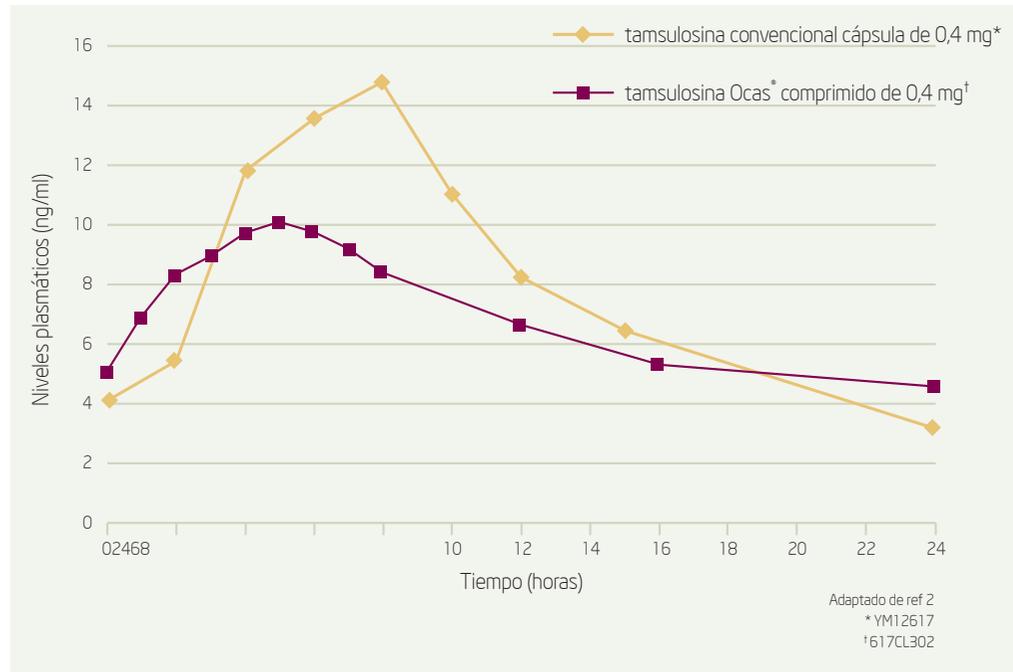
- Ocas® es un agente formador de gel modificado que absorbe agua rápidamente en el estómago e intestino delgado, transformándose así de un comprimido sólido a una forma de gel estable.
- Ocas®, transporta entonces, esta agua absorbida al ambiente relativamente seco del colon, donde el fármaco continúa siendo liberado y absorbido.
- Ocas®, de este modo, supera la escasez de agua que en el colon dificulta la absorción de fármacos.
- Ocas® también libera el fármaco de forma continua y constante a lo largo del TGI.



Omnic Ocas®, a diferencia de otros tratamientos que ofrecen niveles sub-óptimos durante la noche, proporcionan concentraciones constantes de fármaco durante las 24 horas, lo cual es especialmente importante durante la noche para conseguir un control óptimo de los síntomas, particularmente la nocturia.

Omnic Ocas® mantiene niveles plasmáticos más constantes que la tamsulosina convencional durante la noche. Además de asegurar una eficacia constante durante 24 horas, da lugar a una curva de concentración plasmática más plana con una relación pico-valle menor, tal como se ha observado en dos estudios (Figura 2.1).

Figura 2.1: Comprimido de tamsulosina Ocas® 0,4 mg: mejora del perfil farmacocinético (PK)



La reducida exposición al fármaco consecuencia de bajo pico de concentración plasmática (Cmax) es probablemente la causa del mejor perfil de tolerabilidad cardiovascular de **Omnic Ocas®** (ver capítulo 4).

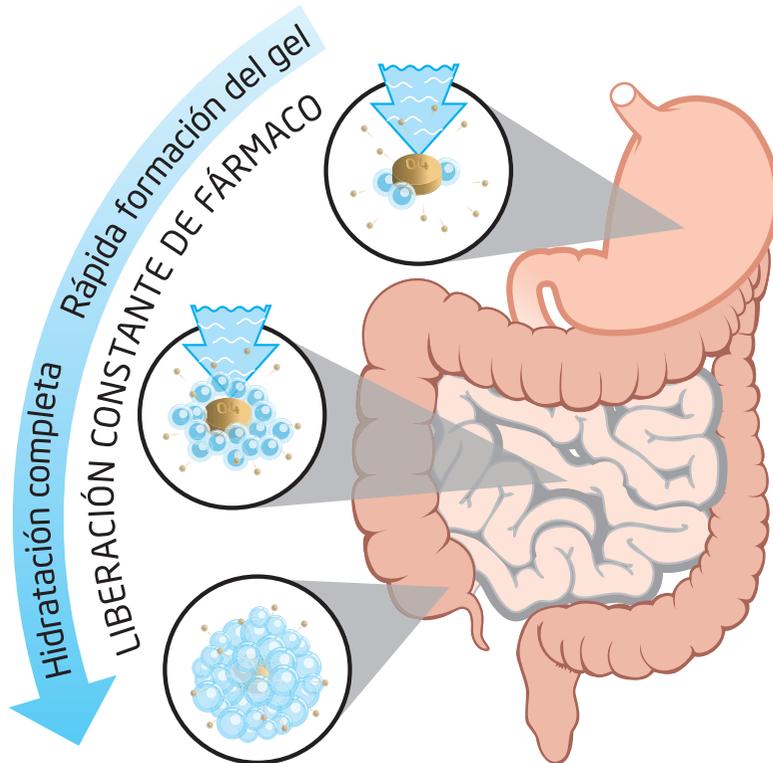
Mecanismo de acción

Omnic Ocas® es una formulación avanzada que ofrece una liberación constante durante 24 horas de tamsulosina, un antagonista subtipo específico de los receptores adrenérgicos α_{1a} , α_{1d} ³ (Figura 2.2)

La tecnología de liberación de Ocas® está constituida por un agente intensificador o potenciador de gel (polietilenglicol; PEG) y un polímero formador de gel óxido de polietileno (PEO), del inglés polyethylene oxide. Esta composición permite a Ocas® gelificarse de manera sustancial en el estómago e intestino delgado, de forma que antes de llegar al colon está ya casi completamente hidratado.



Figura 2.2: Mecanismo de acción de Ocas®

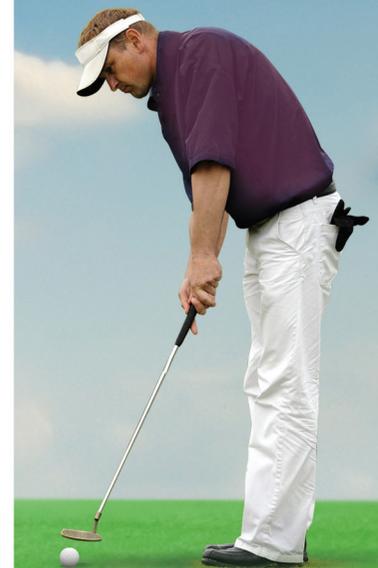


Adaptada de ref 1

- El componente PEG incrementa la gelificación a las dos horas aproximadamente de un 30% sin el, a un 87% con PEG 8000. Permitiendo la absorción de agua suficiente, para hidratar el principio activo antes de llegar al colon¹.
- El componente PEO de Ocas® es responsable de la liberación constante y paulatina del principio activo¹. El PEO tiene una cinética próxima al orden cero; esto significa que produce una liberación constante de fármaco independiente de la disponibilidad de agua, consiguiendo así una liberación constante a lo largo de todo el TGI.

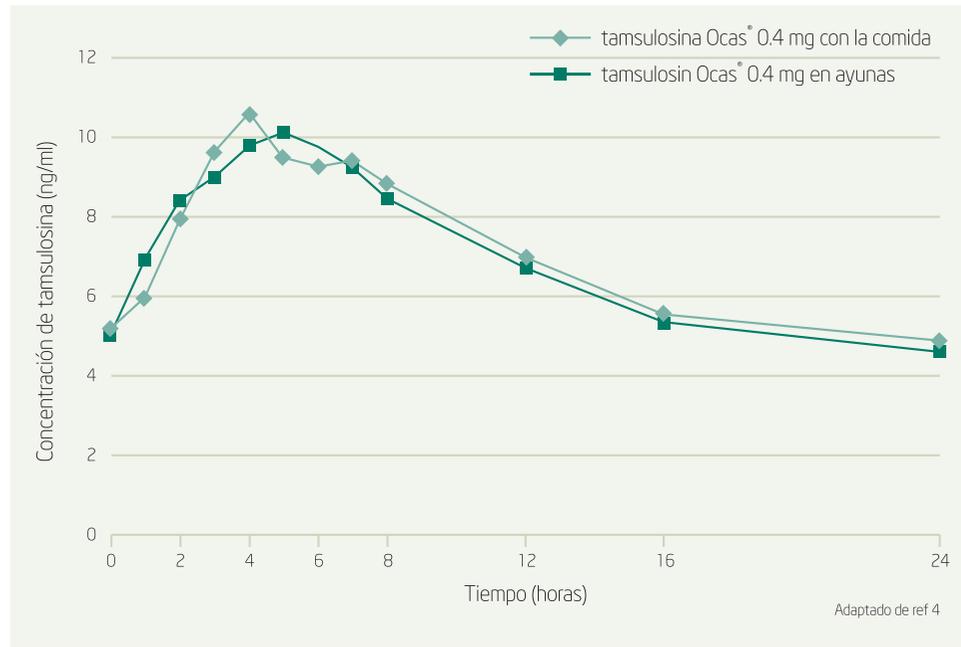
La formulación Ocas® ha demostrado una liberación controlada de fármaco activo dentro de un rango de pH de 1,2 a 6,8. Así mismo, y a diferencia de las matrices formadoras de gel convencionales, que se ven influidas por la ingesta de alimentos, la liberación de fármaco por parte de Ocas® ha demostrado ser relativamente independiente de este factor gracias a su rápida hidratación¹. Esto implica que Ocas® pueda administrarse incluso en ayunas. (Figura 2.3)⁴.

En resumen **Omnico Ocas®** combina los reconocidos beneficios de tamsulosina con un perfil farmacocinético perfeccionado.



Omnicon® libera el fármaco activo de forma controlada y lineal, independiente del pH, del contenido acuoso del tracto digestivo, de la motilidad gástrica o de la presencia de alimentos.

Figura 2.3: Comprimido de Tamsulosina Ocas® 0,4 mg PK independiente de la ingesta de alimentos



Referencias bibliográficas

1. Fix JA K, Sawanda T. Controlled release oral delivery In: Park K, Mrony RJ, Eds. Controlled Drug Delivery: Designing Technologies for the future, Washington, DC. American Chemical Society; 2002: 14-24.
2. Djavan B, Milani S, Davies J, Bolodeoku J. The impact of tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS®) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study. Eur Urol Suppl 2005; 4: 61-68.
3. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS®) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUST/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. Eur Urol Suppl 2005; 4: 33-44.
4. Michel MC, Korstanje C, Krawinkel W, Kuipers M, The pharmacokinetic profile of tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS®). Eur Urol Suppl 2005; 4: 15-24.



CAPITULO 3

EFICACIA CLINICA DE OMNIC OCAS[®]

RESUMEN DEL CAPÍTULO

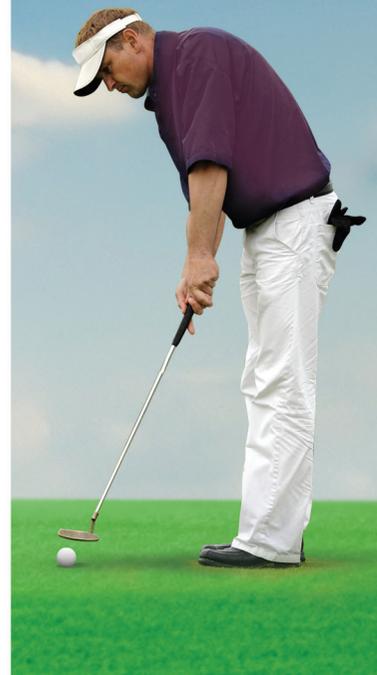
*En conjunto, los ensayos clínicos han demostrado que, comparando con placebo, los pacientes con síntomas sugestivos de HBP que toman **Omnic Ocas[®]**.*

Consiguieron reducciones medias significativamente mayores en la escala internacional de evaluación de síntomas prostáticos (I-PSS).

Consiguieron una reducción significativa de la nocturia.

Demostraron mejorías en el HUS numéricamente.

Consiguieron una mejoría significativamente mayor de la CdV.



ESTUDIOS DE EFICACIA

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de **Omniv Ocas®** se ha estudiado en varios ensayos clínicos (Tabla 3.1)¹³.

Tabla 3.1: Resumen de los ensayos clínicos llevados a cabo con tamsulosina OCAS®

	Fase IIb ¹	Fase IIa ²	Fase IIIb ³
Población	Varones > 45 años con STUI (I-PSS≥13)	Varones > 45 años con STUI (I-PSS≥13)	Varones > 45 años con STUI (I-PSS≥13)
Número de pacientes	839	2152	117
Brazos de tratamiento	Tamsulosina OCAS® 0,4, 0,8 ó 1,2 mg o placebo	Tamsulosina OCAS® 0,4 ó 0,8 mg o placebo	Omniv Ocas® 0,4 mg o placebo
Diseño	Ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis controlado con placebo	Ensayo aleatorizado controlado con placebo	Ensayo aleatorizado doble ciego, controlado con placebo
Duración semanas	12	12	8
Objetivo principal	Cambio medio en el I-PSS total desde el inicio al final del ensayo	Cambio medio en el I-PSS total desde el inicio al final del ensayo	Cambio medio en el HUS* total desde el inicio al final del ensayo
Objetivo secundario	<ul style="list-style-type: none"> - Cambio medio en el I-PSS QoL - Evaluación global del cambio 	<ul style="list-style-type: none"> - Cambio medio en el I-PSS QoL - Evaluación global del cambio 	<ul style="list-style-type: none"> - Número de micciones nocturnas - Cambio medio en el I-PSS QoL - Cambio medio en el I-PSS nocturia - Correlación de las diferentes escalas

*Definido como el tiempo desde que el paciente se queda dormido hasta el primer despertar para orinar.



Determinación de la eficacia y seguridad de tamsulosina Ocas®

Con objeto de determinar la dosis recomendada, la eficacia y la seguridad de tamsulosina Ocas®, se llevaron a cabo dos ensayos clínicos.

- Fase IIb: aleatorizado, controlado con placebo, para determinar la eficacia y la seguridad de tamsulosina Ocas® a tres dosis: 0,4 mg, 0,8 mg y 1,2 mg al día¹.
- Fase IIIa: diseñado para comparar tamsulosina Ocas® 0,4 mg o tamsulosina Ocas® 0,8 mg una vez al día frente a placebo o tamsulosina convencional 0,4 mg una vez al día.

En conjunto, estos dos ensayos incluyeron aproximadamente 3000 pacientes en 18 países europeos¹².

TAMSULOSINA OCAS®: ENSAYO CLINICO FASE IIB

Objetivo del estudio

Se trata de un ensayo fase IIb, aleatorizado, controlado con placebo, de búsqueda de dosis, que incluyó a varones de edad igual o superior a 45 años con síntomas obstructivos e irritativos del tracto urinario inferior sugestivos de HPB, con un I-PSS total ≥ 13 ¹.

Diseño del estudio

Tras una fase inicial de 2 semanas con placebo, se asignó tratamiento de forma aleatoria a 839 pacientes durante 12 semanas con tamsulosina Ocas® 0,4 mg (n=206), tamsulosina Ocas® 0,8 mg (n=209), tamsulosina Ocas® 1,2 mg (n=211), o placebo (n=213). La variable principal de eficacia fue el cambio en el I-PSS total.

Resultado del estudio

Este estudio demostró una reducción del I-PSS total con todas las dosis de tamsulosina Ocas® significativamente mayor que el placebo (figura 3.1)¹ la reducción media al final del estudio fue de 6,0 (34.5%) con placebo y 7,6 (42.4%) con tamsulosina Ocas®. El porcentaje de cambio fue similar con las tres dosis de tamsulosina Ocas®. Aproximadamente un 60% del efecto global se consiguió a las 2 semanas del tratamiento, y un 80% tras 4 semanas¹.

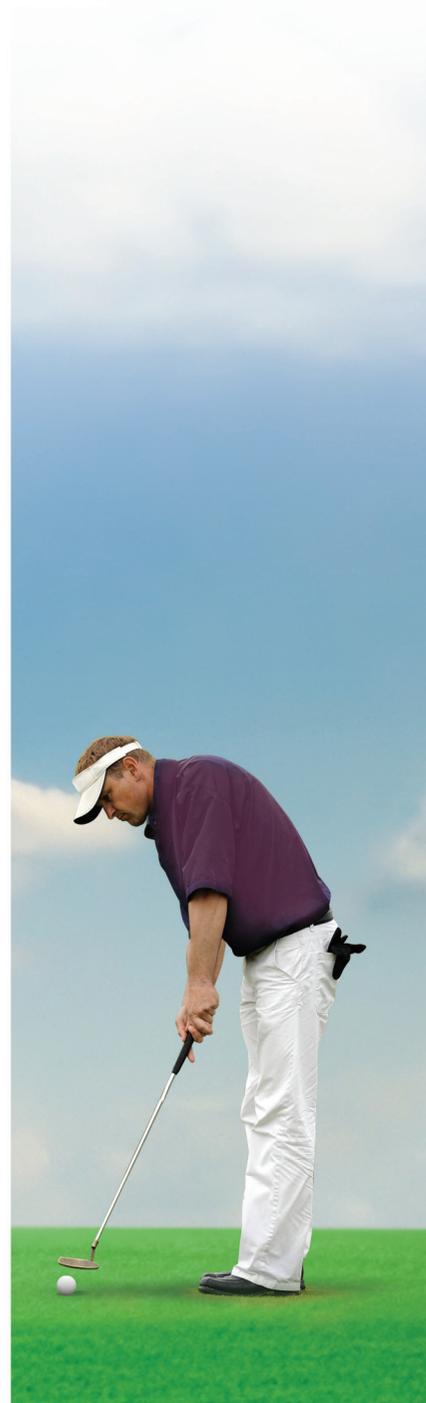
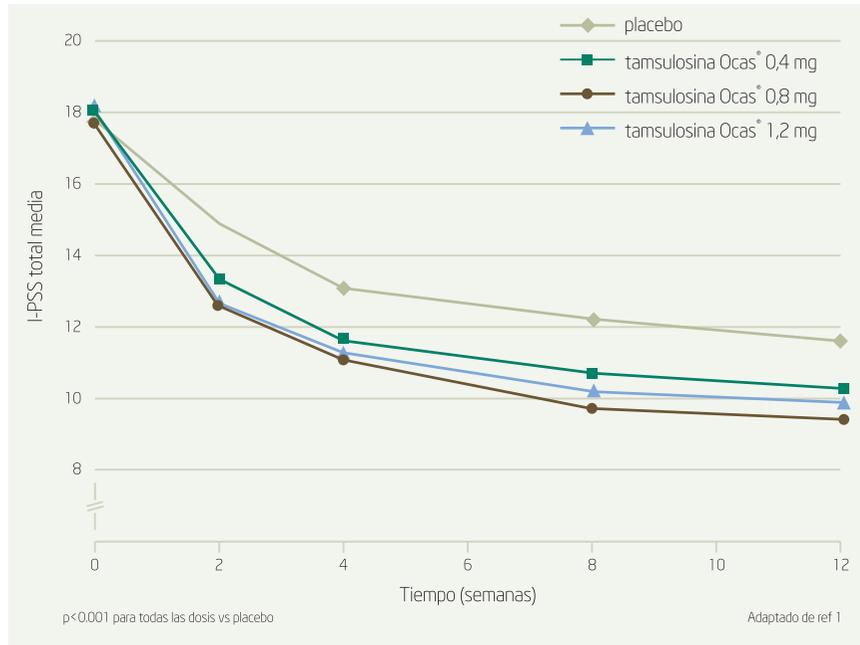
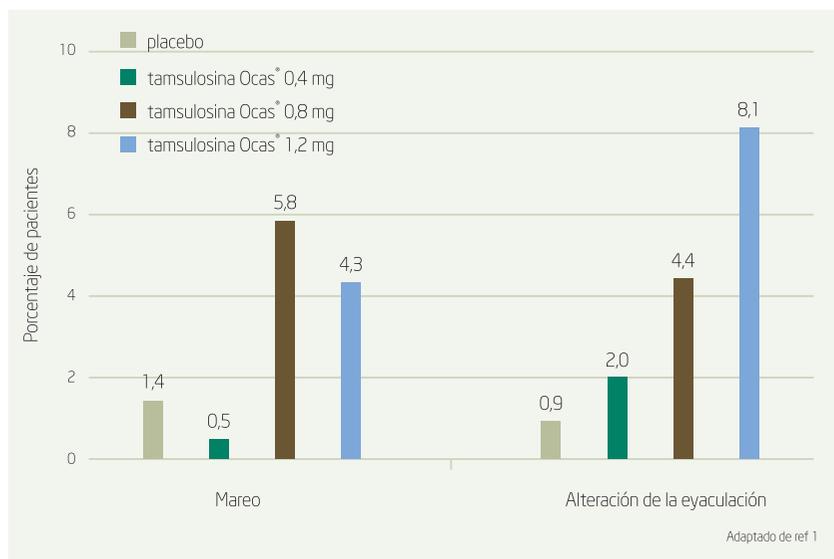


Figura 3.1: Estudio de fase IIb: todas las dosis de tamsulosina Ocas® redujeron significativamente el I-PSS total¹



Todos los tratamientos de este estudio se toleraron bien (figura 3.2)¹. El porcentaje de pacientes que notificaron al menos un acontecimiento adverso (AA) fue similar para tamsulosina Ocas® 0,4 mg (29%) y 0,8 mg (30%) y para placebo (26%), pero fue ligeramente mayor para tamsulosina Ocas® 1,2 mg (36%). Los acontecimientos adversos (AAs) más frecuentes fueron: mareo y alteración de la eyaculación. La frecuencia de estos AAs fue muy baja en el grupo de tamsulosina Ocas® 0,4 mg y comparable a la de placebo. En los grupos de tamsulosina Ocas® 0,8 mg y tamsulosina Ocas® 1,2 mg la frecuencia fue mayor¹.

Figura 3.2: Fase IIb: tamsulosina Ocas® 0,4 mg tiene la incidencia más baja de AAs¹



RESUMEN DEL ESTUDIO

Este estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, demostró que:

- Las tres dosis de tamsulosina Ocas[®] fueron igualmente superiores a placebo en eficacia para disminuir los síntomas¹.
- La dosis de 1,2 mg de tamsulosina Ocas[®] tuvo una incidencia mayor de AAs¹.
- Basándose en este estudio, se seleccionaron las dosis de 0,4 mg y 0,8 mg de tamsulosina Ocas[®] para estudio posterior, en un ensayo fase IIIa comparado con placebo¹.

TAMSULOSINA OCAS[®]: ENSAYO CLINICO FASE IIIa

Objetivo del estudio

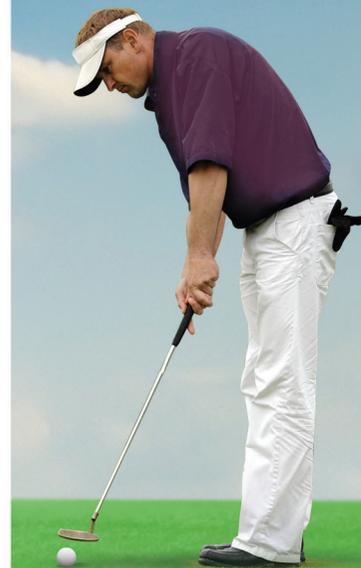
Este estudio de fase IIIa se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad de tamsulosina Ocas[®] en dosis de 0,4 mg y 0,8 mg comparado con placebo y la formulación convencional de tamsulosina².

Diseño del estudio

Tras dos semanas de lavado en tratamiento simple ciego con placebo, se asignó tratamiento de forma aleatoria a 2152 varones de edad igual o mayor a 45 años con STUI sugestivos de HPB, que se incluyeron en los grupos placebo (n=357), tamsulosina Ocas[®] 0,4 mg (n=361), tamsulosina Ocas[®] 0,8 mg (n=724), o tamsulosina convencional 0,4 mg (n=710). La variable principal de eficacia fue el cambio mediante la documentación de AAs notificados por el paciente y sus constantes vitales².

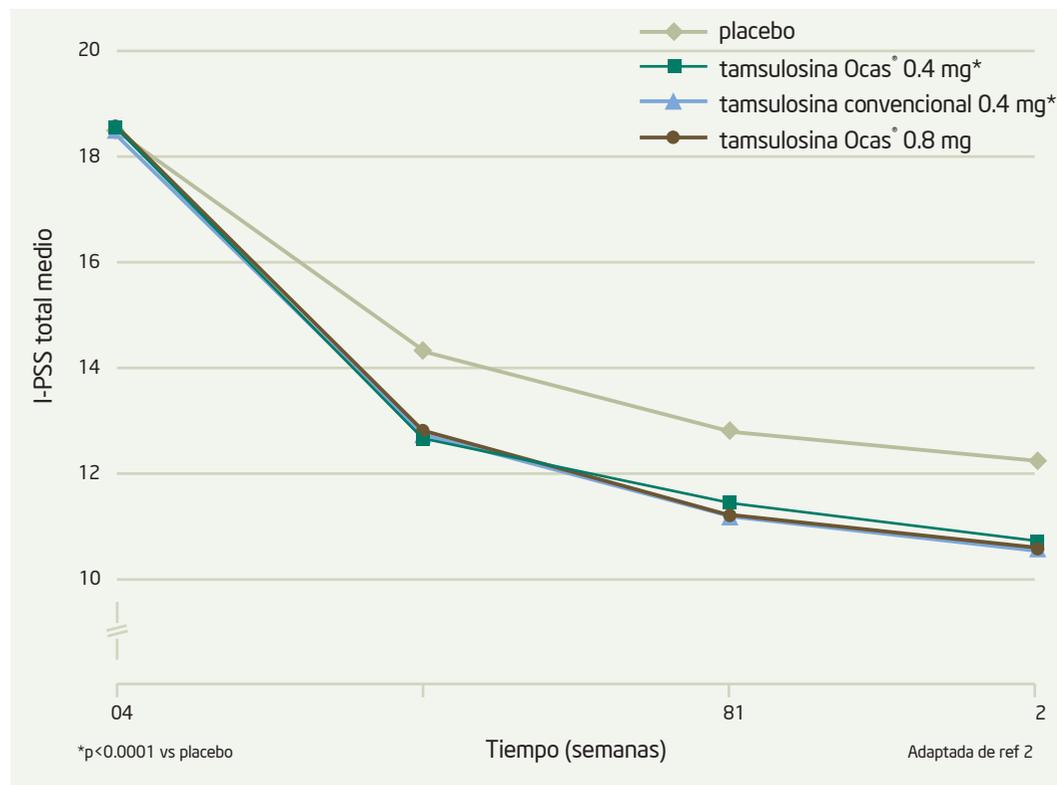
Resultado del estudio

En comparación con placebo, la reducción del I-PSS total fue significativamente mayor tanto con tamsulosina Ocas[®] 0,4 mg como con tamsulosina convencional 0,4 mg ($p < 0,0001$). El cambio medio en el I-PSS no fue estadísticamente diferente para tamsulosina Ocas[®] 0,8 mg en comparación con tamsulosina convencional 0,4 mg². Tamsulosina Ocas[®] 0,4 mg, tamsulosina Ocas[®] 0,8 mg y tamsulosina convencional 0,4 mg, tuvieron un inicio de acción rápido y comparable.



Aproximadamente un 75% de la mejoría total se consiguió a solo 4 semanas del inicio del tratamiento, en la primera evaluación. La mejoría se incrementó al continuar el tratamiento (figura 3.3).²

Figura 3.3: Estudio fase IIIa de tamsulosina Ocas®: efecto en el I-PSS total a lo largo del tiempo²

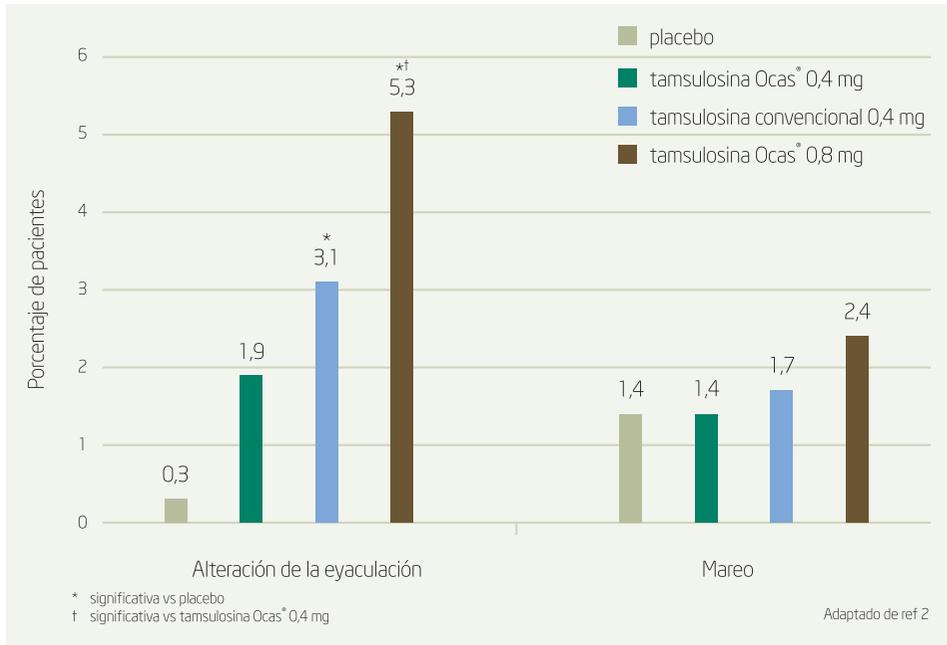


En conjunto, la incidencia de AAs no fue significativamente mayor con tamsulosina Ocas® 0,4 mg en comparación con placebo. Tanto tamsulosina Ocas® 0,8 mg como tamsulosina convencional tuvieron una incidencia mayor AAs relacionados con el tratamiento.²

Los dos AAs más frecuentes fueron mareo y alteraciones de la eyaculación, siendo la incidencia más baja la notificada por los pacientes que tomaron tamsulosina Ocas® 0,4 mg (Figura 3,4).² No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los brazos de tratamiento con respecto a mareo, siendo la incidencia igual en el grupo de tamsulosina Ocas® 0,4 mg (1,4%) que en el de placebo (1,4%). La incidencia de alteraciones de la eyaculación no fue significativamente mayor en el grupo de tamsulosina Ocas® 0,4 mg comparada con placebo. Si fue significativamente mayor en el grupo de tamsulosina convencional 0,4 mg frente a placebo (p=0,014). La incidencia de alteraciones de la eyaculación también fue significativamente mayor en el grupo de tamsulosina Ocas® 0,8 mg en comparación a tamsulosina Ocas® 0,4 mg (p=0,0399).



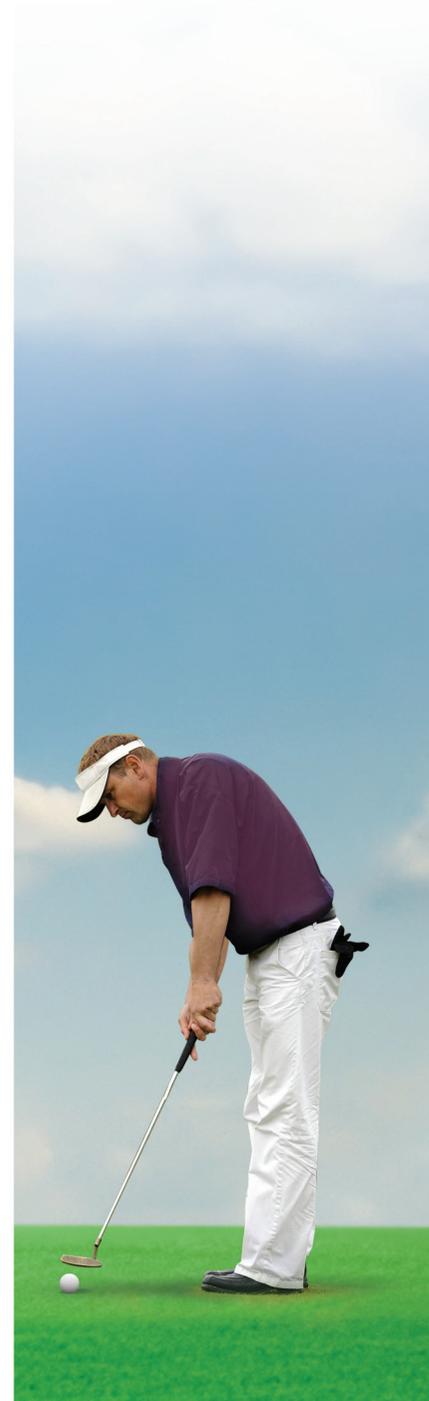
Figura 3.4 : Fase IIIa: tamsulosina Ocas® 0,4 mg tiene una menor incidencia de AAs frecuentes²



Resumen del estudio

Este estudio demostró que:

- El aumento de dosis de tamsulosina Ocas® a 0,8 mg no mejoró la puntuación en el I-PSS total.
- La tamsulosina convencional confirmó su tasa eficacia/seguridad.
- Tamsulosina Ocas® 0,4 mg tiene un perfil de seguridad comparable al de placebo.²
- Tamsulosina Ocas® 0,4 mg es la dosis óptima para el tratamiento de los STUI/HBP.²



Omniv Ocas[®] 0,4 mg es la dosis óptima para el tratamiento de los STUI sugestivos de HBP.

OMNIV OCAS[®]: ESTUDIO PILOTO FASE IIIb

Objetivo del estudio

Este estudio fase IIIb se diseñó para evaluar y demostrar el efecto de Omniv Ocas[®] 0,4 mg sobre la nocturia, las horas de sueño ininterrumpido (HUS) y la calidad de vida (CdV) en 117 varones de edad igual o superior a 45 años con STUI sugestivos de HBP³.

Justificación del estudio

Omniv Ocas[®] 0,4 mg proporciona niveles plasmáticos constantes de fármaco activo a lo largo de 24 horas, por lo que se espera que disminuya la nocturia a la vez que los síntomas diurnos. Tal como se ha expuesto en el capítulo 1, la nocturia es uno de los síntomas más molestos de la HBP, que puede deteriorar enormemente la calidad de vida. En este estudio se utilizó el HUS (Hours of Undisturbed Sleep) para evaluar los efectos de la nocturia sobre la calidad del sueño y, en consecuencia, sobre la calidad de vida del paciente.³

Diseño del estudio

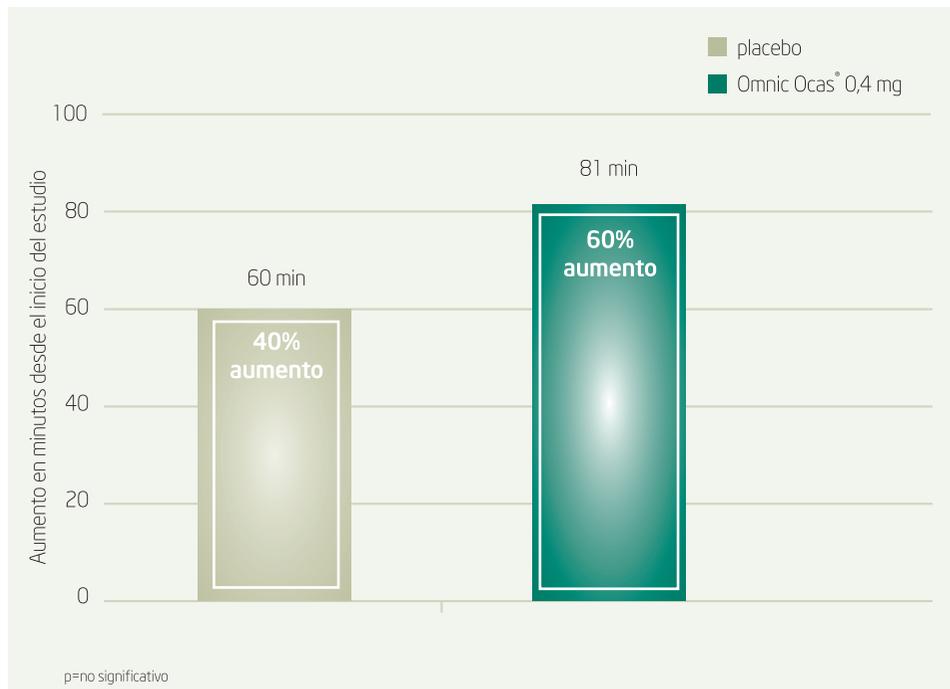
Tras un periodo inicial de 2 semanas, simple-ciego, con placebo, se asignó tratamiento de forma aleatoria durante 8 semanas con Omniv Ocas[®] 0,4 mg (n=61) o placebo (n=56). Ambos grupos eran similares en cuanto a edad de los pacientes y el resto de características demográficas.³

VARIABLES DE EFICACIA

- La variable principal de eficacia de este estudio fue el cambio en la medida de HUS (definido como el tiempo desde que el paciente se queda dormido hasta el primer despertar para orinar). Los pacientes registraron el HUS en un diario durante tres días laborables; HUS se calculó como la medida de esos tres días.³
- Las variables secundarias de eficacia incluyeron la variación de la medida de HUS por noche desde el inicio del estudio y la medida del número de micciones por noche. Todas estas variables se registran también en el diario de sueño.³
- Otras variables secundarias se evaluaron a través del I-PSS, incluyendo el I-PSS total, I-PSS CdV y siete preguntas sobre síntomas del I-PSS (vaciado incompleto, intermitencia, chorro débil, esfuerzo abdominal, frecuencia, urgencia y nocturia).



Figura 3.5: Omnic Ocas®: cambio medio en HUS desde el inicio al final del estudio².



Resultado del estudio

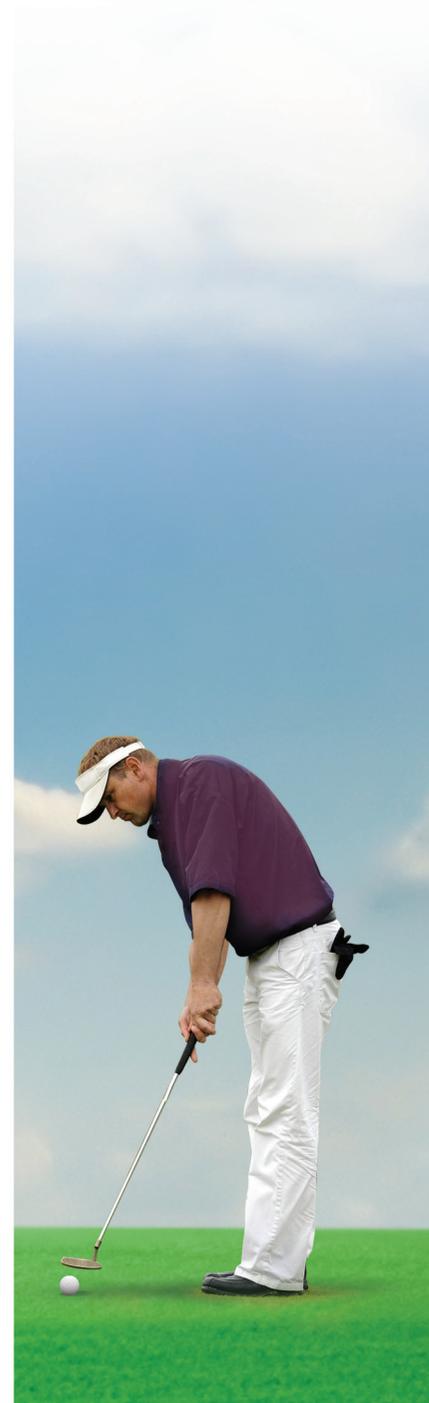
Horas de sueño ininterrumpido (HUS)

Al final del estudio, los pacientes tratados con **Omnic Ocas®** (0,4 mg) experimentaron un aumento medio de HUS total, de 81 minutos (60%), frente a 60 minutos (40%) en el grupo placebo; una diferencia de 21 minutos (Figura 3.5)³. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

También hubo un claro descenso, aunque no significativo, en el número medio de micciones nocturnas en el grupo de **Omnic Ocas®** (descenso medio: 1,0) frente a placebo (descenso medio 0,7)³.

I-PSS total

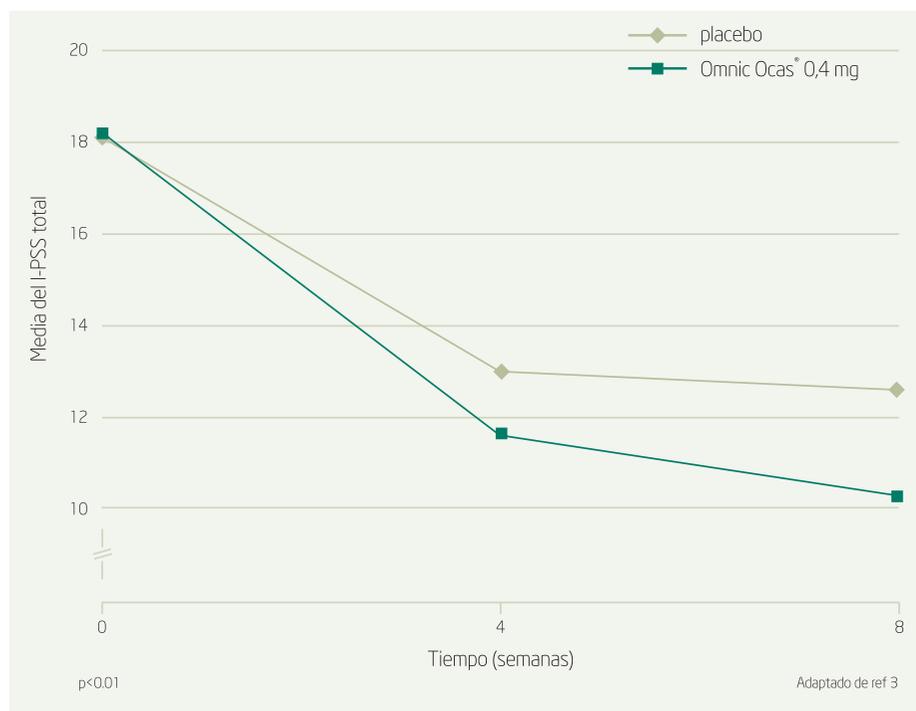
Al final del estudio, los pacientes que tomaron **Omnic Ocas®** (0,4 mg) tuvieron una reducción significativamente mayor en la medida del I-PSS total (8,0 puntos) que los pacientes con placebo (5,6 puntos): una diferencia de 2,4 puntos ($p=0,0099$) (Figura 3,6)³.



I-PSS nocturia

La puntuación específica de nocturia del cuestionario I-PSS mide la eficacia nocturna de **Omniv Ocas®** 0,4 mg. De este modo traduce en una medida el beneficio clínico o tiempo de sueño ininterrumpido (HUS). **Omniv Ocas®** 0,4 mg libera niveles constantes de fármaco durante el día y la noche y es capaz, por tanto, de tener una influencia positiva sobre la nocturia y el sueño.

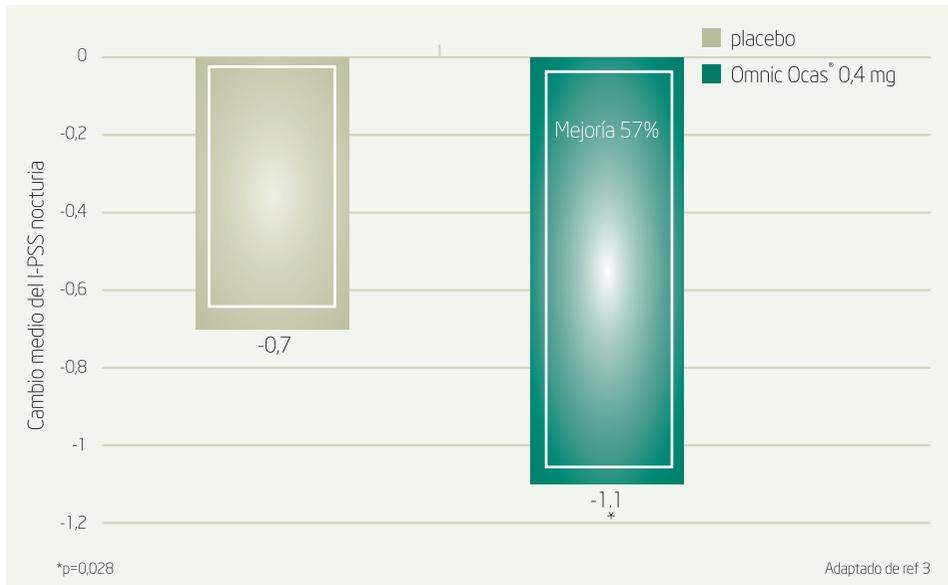
Figura 3.6: Omniv Ocas®: estudio piloto fase IIIb: Omniv Ocas® redujo significativamente la medida del I-PSS total²



La mejoría media en el I-PSS al final del estudio fue de 1.1 puntos, significativamente mayor que la reducción obtenida con placebo (0,7): una diferencia de 0,4 puntos ($p=0,028$) (Figura 3,7)³. La mejoría en I-PSS demostrada en este estudio piloto fase IIIb representa un descenso del 57% de la nocturia con Omniv Ocas® 0,4 mg frente a placebo³ (adaptado de la referencia 3).



Figura 3.7: Omnic Ocas® 0,4 mg mejora un 57% el control de la nocturia³

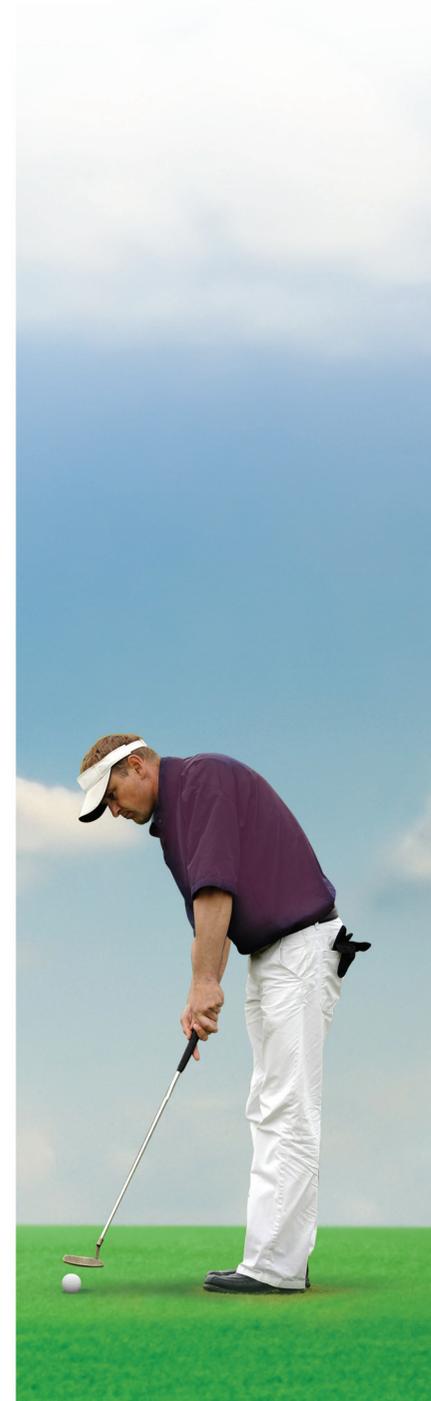
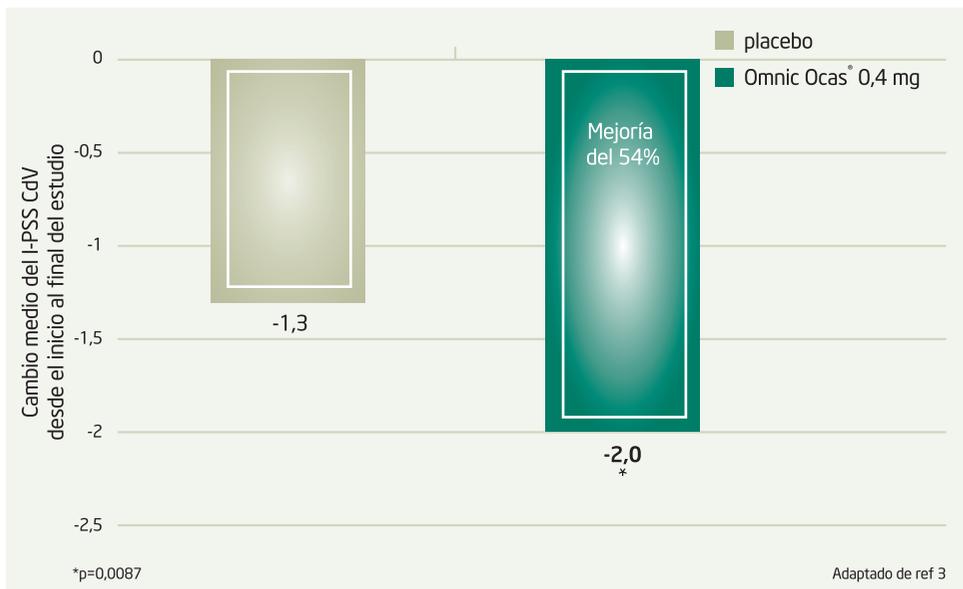


El tratamiento con Omnic Ocas® produce un descenso de la nocturia y un aumento de las horas de sueño ininterrumpido (HUS) y significativo de la CdV.

I-PSS calidad de vida

La disminución de los síntomas urinarios se asoció con una mejoría de la calidad de vida del paciente. Con Omnic Ocas® 0,4 mg se consiguió una mejoría significativamente mayor en el I-PSS CdV que con el placebo, las reducciones medias fueron de 2,0 y 1,3 respectivamente ($p=0.0087$) (Figura 3.8)³. Esta diferencia representa una mejoría del 54% con Omnic Ocas® 0.4 mg frente a placebo (adaptado de referencia 3).

Figura 3.8: Omnic Ocas® 0,4 mg mejora significativamente la CdV³



RESUMEN DEL ESTUDIO

Este estudio demostró que el tratamiento STUI sugestivo de HBP con Omnic Ocas®:

- Disminuyó significativamente la nocturia e incremento numéricamente las horas de sueño ininterrumpido (HUS)³.
- Redujo el número de micciones nocturnas, lo que se correlacionaría con el incremento del número de horas de sueño ininterrumpido (HUS)³.
- Incremento la CdV (I-PSS)³.
- La reducción de la nocturia se correlacionó positivamente con un incremento de la CdV³.

Este estudio confirmaría la relación entre el tratamiento de la nocturia con Omnic Ocas®, el incremento de las horas de sueño ininterrumpido (HUS) y la (CdV)³.

Referencia bibliográficas

1. Chapple CR, Lorenz J, Mortensen R, et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS®) in patients with lower urinary tract symptoms prostatic hiperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a phase IIb dose-response study. Eur Urol Suppl 2005; 4: 25-32

2. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS®) in patients with lower urinary tract symptoms sugestive of benign prostatic hiperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase IIIa study. Eur Urol Suppl 2005; 4: 33-34

3. Djavan B, Milani S, Davies J, et al. The Impact of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS®) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study. Eur Urol Suppl 2005; 4: 61-68



CAPITULO 4

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE OMNIC OCAS[®]

RESUMEN DEL CAPÍTULO

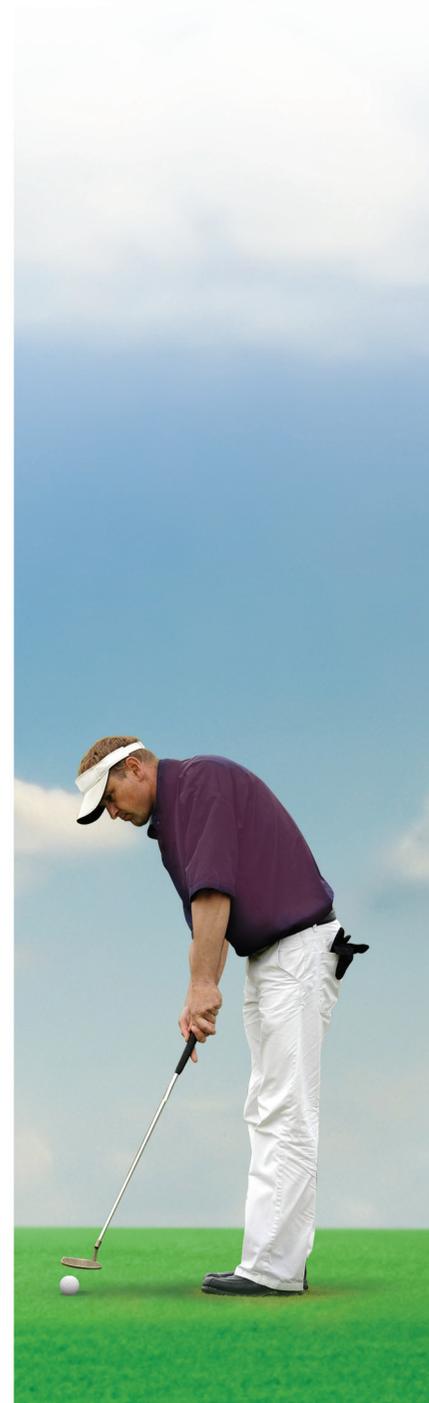
Los ensayos clínicos que evaluaron la tolerabilidad de **Omniv Ocas[®]** demostraron que:

Omniv Ocas[®] se tolera bien.

Los AAs relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron mareo y alteración de la eyaculación^{1,2}.

Omniv Ocas[®] se asocia con una frecuencia y severidad menor de efectos cardiovasculares en comparación con tamsulosina convencional y alfuzosina.

Omniv Ocas[®] tiene una tolerabilidad cardiovascular superior a tamsulosina convencional.



Estudios que demuestran la mayor seguridad cardiovascular de **Omniv Ocas[®]**

Omniv Ocas[®] tiene un bajo potencial para interferir con el control cardiovascular

Los antagonistas de los receptores α_1 -adrenérgicos se consideran actualmente el tratamiento de primera línea de los STUI sugestivos de HPB debido a su capacidad de relajar el músculo liso de la próstata, el cuello vesical y la uretra³.

- Estos agentes pueden relajar también el músculo liso vascular de los vasos sanguíneos, induciendo de esta manera AAs típicos tales como mareo, hipotensión ortostática sintomática e incluso síncope.
- Muchos pacientes con STUI/HPB son ancianos, con un sistema cardiovascular (CV) deteriorado; algunos toman medicación cardiovascular concomitante que puede aumentar los efectos cardiovasculares³.
- Este riesgo aumenta todavía más con determinadas actividades (ejercicio, jardinería, deportes).
- Incluso, la tamsulosina convencional, que tiene un buen perfil cardiovascular, se debe tomar después de la primera comida del día para reducir la exposición al fármaco, que aumenta la incidencia de hipotensión ortostática con los cambios posturales y por tanto el riesgo de síncope y de caídas en el paciente anciano³.

Omniv Ocas[®] se diseñó para superar estas limitaciones.

Estos estudios se diseñaron con el objetivo de reproducir el estrés CV/ortostático que tiene lugar en las diversas situaciones de la "vida real". Dicha evaluación proporciona una comprensión mayor de la respuesta ortostática de los antagonistas de receptores α_1 -adrenérgicos en condiciones que se aproximan a situaciones "reales" para los pacientes.



ESTUDIO 1

Este estudio aleatorizado y de tres brazos cruzados, se diseñó para comparar los efectos del antagonismo de Omnic Ocas® 0,4 mg sobre los receptores cardiovasculares α_1 -adrenérgicos con los de tamsulosina convencional 0,4 mg⁴. El estudio se llevó a cabo en 18 varones sanos en condiciones de ayuno⁴.

- En cada periodo de un día del estudio, los pacientes recibieron Omnic Ocas® 0,4 mg, tamsulosina convencional 0,4 mg o placebo⁴.
- Se determinó la respuesta de la presión arterial (PA) del paciente a una infusión de fenilefrina (un agonista de los receptores α_1 -adrenérgicos) 2 horas antes y 10 horas después de cada dosis.
- La variable principal de eficacia fue el índice de inhibición, definido como el porcentaje de inhibición del incremento de la presión diastólica (PAD) durante la infusión de fenilefrina por parte del tratamiento activo, en comparación con el cambio observado en el mismo sujeto con placebo⁴.

Presión arterial diastólica

La figura 4.1 muestra los cambios porcentuales desde el inicio del estudio en el índice de inhibición basado en el cambio de la PA diastólica. En conjunto, tras la administración del tratamiento, el cambio medio de dicho índice fue de un 19% a 26% menor con Omnic Ocas® 0,4 mg que con tamsulosina convencional 0,4 mg, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0268$)⁴.

Resistencia periférica total

La figura 4.2 muestra el cambio porcentual del índice de inhibición desde el inicio del estudio basándose en la variación de la resistencia periférica total (RPT). Desde la administración del tratamiento, los cambios medios de este índice fueron significativamente menores con Omnic Ocas® 0,4 mg que con tamsulosina convencional 0,4 mg ($p < 0.0268$) a excepción de la 2a hora⁴.

La tecnología de **Omnicon Ocas®** da lugar a un pico de concentración plasmática máxima reducido (con un aplanamiento de la curva farmacocinética), que se traduce en un mejor perfil de seguridad cardiovascular.

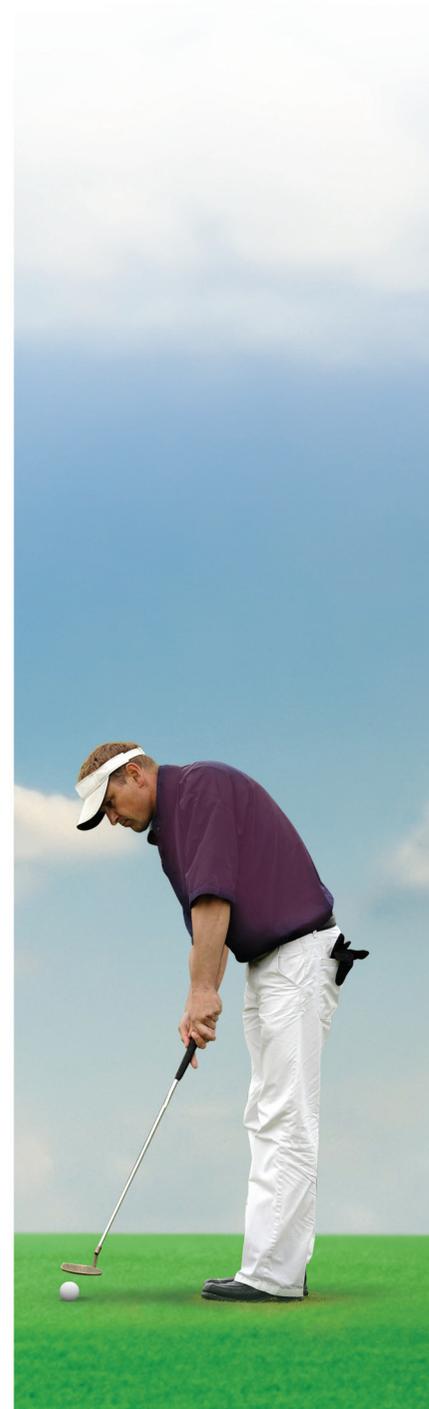


Figura 4.1: Porcentaje de variación desde datos basales en el índice de inhibición I_{maxall} de la PAD tras administración de Omnic Ocas® y tamsulosina convencional seguidos de fenilefrina⁴

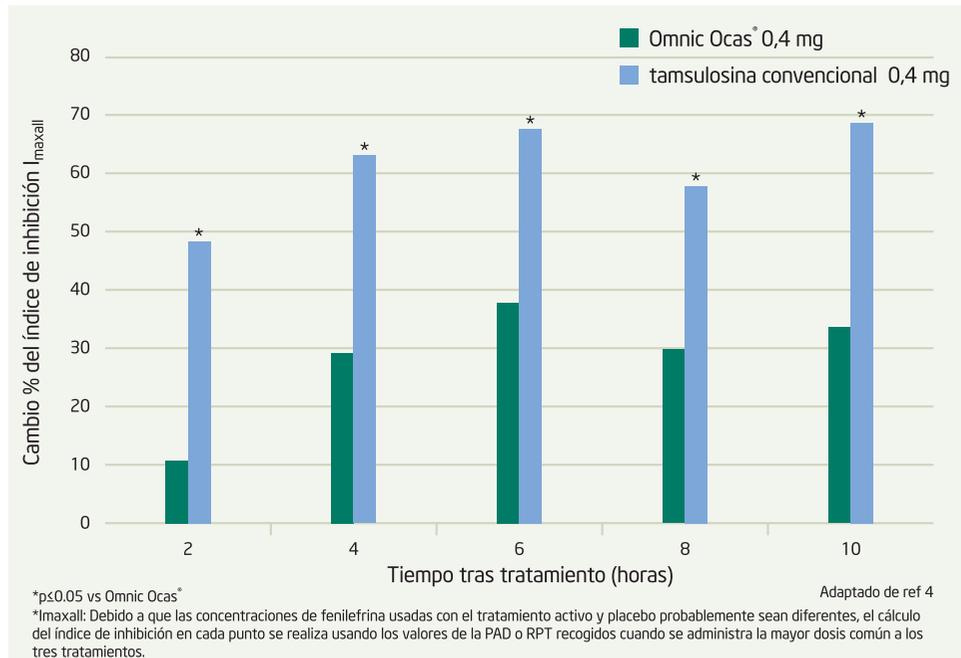
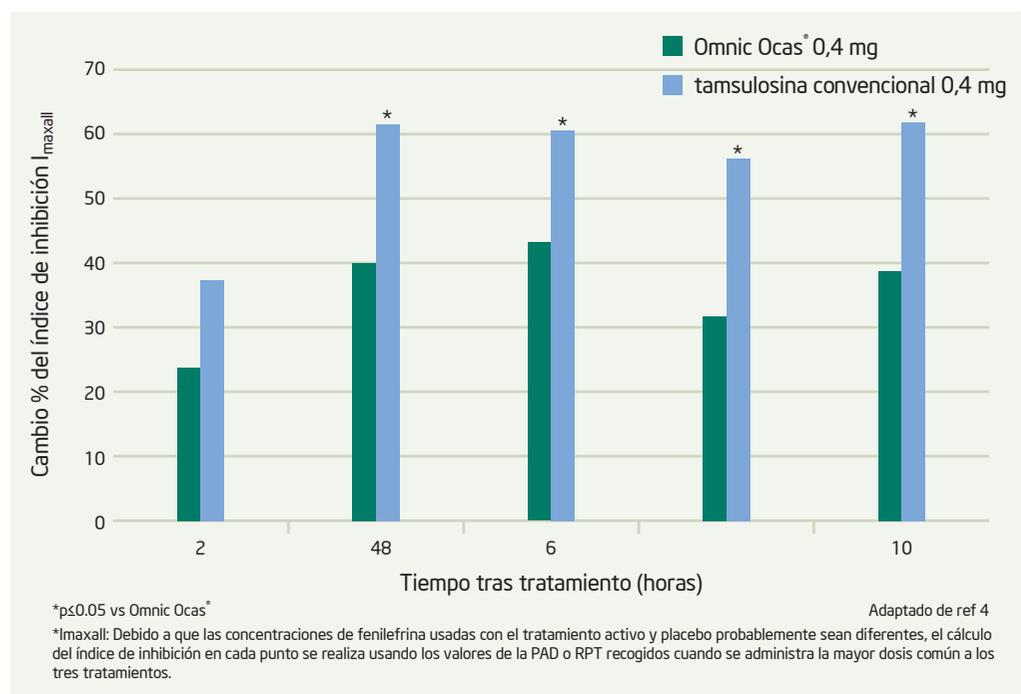


Figura 4.2: Cambio porcentual desde el inicio del estudio del índice de inhibición I_{maxall} para RPT tras administración de Omnic Ocas® y tamsulosina convencional 0,4 mg seguidos de fenilefrina⁴



Omniv Ocas[®] produce menos antagonismo de receptores α 1-adrenérgicos vasculares que la tamsulosina convencional.

Estos datos indican que **Omniv Ocas[®]** produce una menor inhibición de la vasoconstricción mediada por receptores α 1-adrenérgicos y, por tanto, menos cambios en la PA y RPT que la tamsulosina convencional 0,4 mg, debido probablemente a una menor exposición al fármaco gracias a la formulación Ocas[®]. Esto demuestra que **Omniv Ocas[®]** tiene una tolerabilidad CV superior a tamsulosina convencional 0,4 mg⁴.

ESTUDIO 2

Este estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado, se diseñó para comparar la respuesta ortostática adaptativa de **Omniv Ocas[®]** 0,4 mg frente a la tamsulosina convencional 0,4 mg³.

- Este estudio se llevó a cabo en 40 varones voluntarios sanos, de edad igual o superior a 60 años, en condiciones de ayuno³.
- Las variables principales de eficacia fueron los resultados de los test de estrés ortostático 30 minutos antes y 4, 6 y 8 horas después del tratamiento³.
- Los test de estrés ortostáticos consistieron en la medida de las constantes vitales (PA y frecuencia cardíaca) tras 5 minutos tumbados, a continuación 2 minutos sentados y finalmente 3 minutos de pie³.

Resultado de los tests ortostáticos

En todo momento hubo menos sujetos con tests positivo entre los tratados con **Omniv Ocas[®]** que con tamsulosina convencional 0,4 mg; la diferencia mayor fue a las 4 horas tras el tratamiento (20%) (figura 4.3)³. En conjunto, fueron positivas 17.5% de los tests con **Omniv Ocas[®]** y un 31% de los tests con tamsulosina convencional 0,4 mg³.

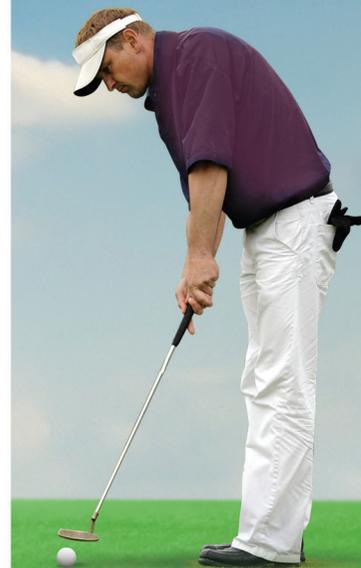
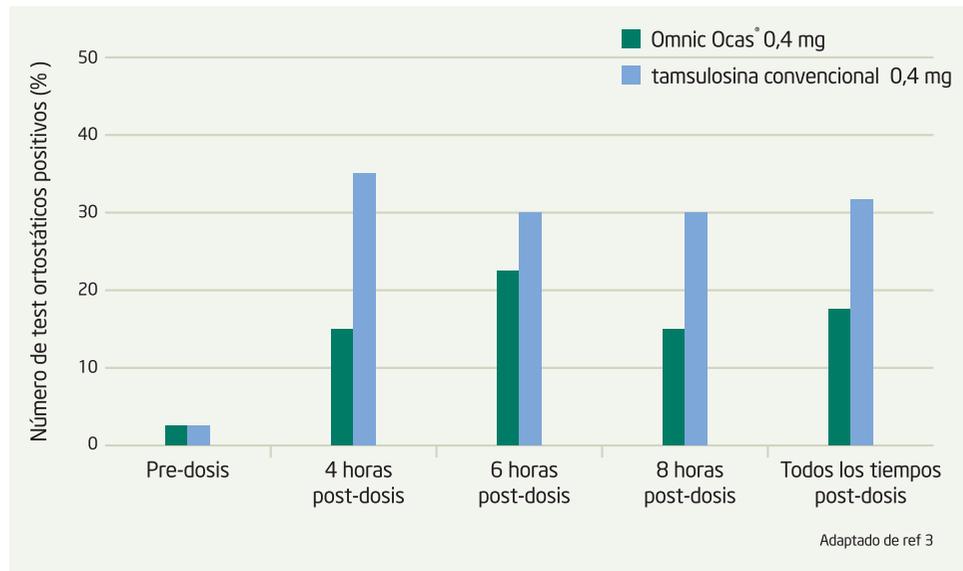


Figura 4.3: Proporción de tests ortostáticos positivos tras administración de Omnic Ocas® o tamsulosina convencional 0,4 mg en ayunas, en voluntarios sanos de edad avanzada³



Omniv Ocas® da lugar a un menor número de tests ortostáticos positivos que tasulosina convencional 0,4 mg

ESTUDIO 3

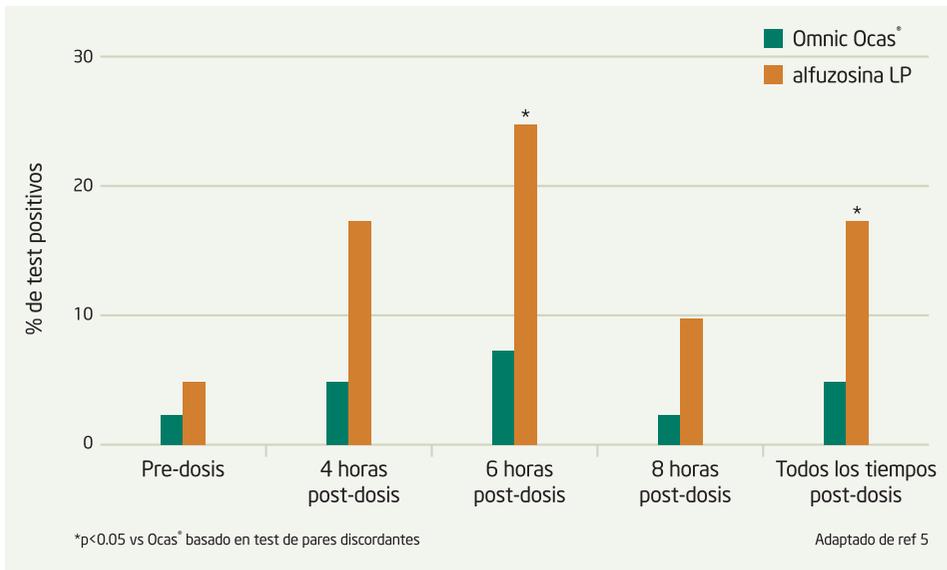
Estudio aleatorizado, doble ciego, de dosis única y diseño cruzado, para evaluar los efectos cardiovasculares ortostáticos de **Omniv Ocas®** frente a alfuzosina de liberación prolongada (LP) 10 mg una vez al día⁵.

- Este estudio se llevó a cabo en 40 varones de edad igual o superior a 60 años tras la ingesta de alimentos⁵.
- Las variables principales de eficacia fueron los resultados de los tests de estrés ortostático llevados a cabo a las 4, 6 y 8 horas tras la administración del tratamiento⁵.
- Un resultado positivo del test ortostático se definió como la presencia de síntomas tales como sensación de vértigo, mareo desmayo, etc., en bipedestación y/o un descenso de la PA sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg entre la posición supina y la bipedestación y/o un descenso en la PA diastólica (PAD) ≥ 10 mmHg entre el decúbito supino y la bipedestación y/o una (PAD) en bipedestación < 60 mmHg y/o aumento de la frecuencia cardíaca (FC) de ≥ 20 pm entre la posición supina y la bipedestación y/o una FC en bipedestación ≥ 100 pm⁴.

La figura 4.4 muestra como el porcentaje global de tests ortostáticos positivos fue mayor con alfuzosina de liberación prolongada 10 mg que con **Omniv Ocas®**⁵.

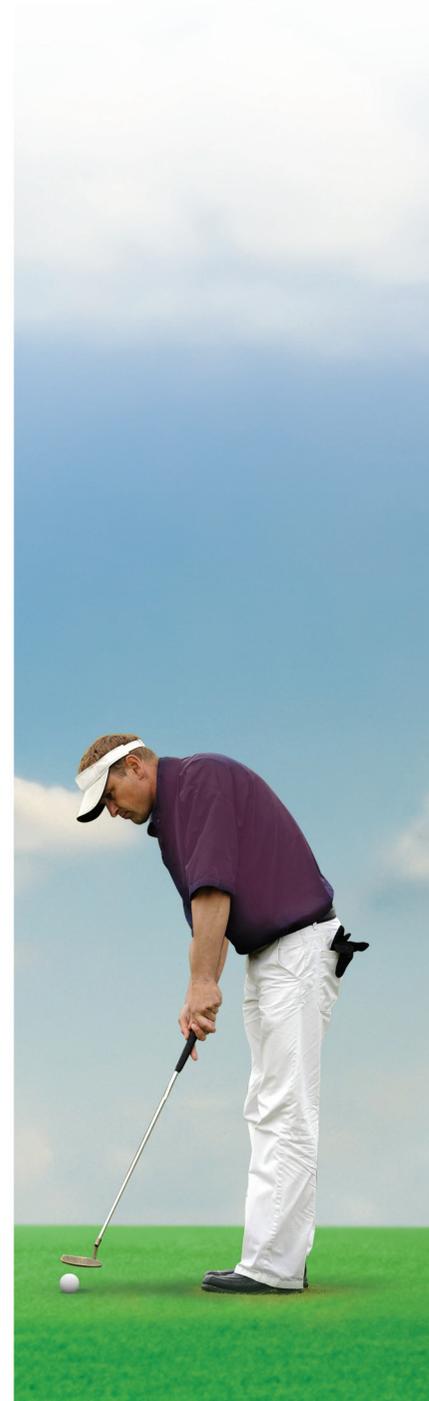
Omniv Ocas® ha demostrado una tolerabilidad superior a las de tamsulosina convencional y alfuzosina LP.

Figura 4.4: Tests ortostáticos positivos³



Omniv Ocas® 0,4 mg produce menos acontecimientos ortostáticos positivos que alfuzosina LP 10 mg⁵.

En resumen, **Omniv Ocas®** tiene un perfil de seguridad CV más favorable que los de tamsulosina convencional y alfuzosina de liberación prolongada.



Referencias bibliográficas

1. Chapple CR, Lorenz J, Mortensen R, et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS®) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hiperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a phase IIb dose-response study. Eur Urol Suppl 2005; 4: 25-32.
2. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS®) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hiperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase IIIa study. Eur urol Suppl 2005; 4: 33-34.
3. Michel MC, Korstanje C, Krauwinkel W, et al. Cardiovascular safety of the Oral Controlled Absorption System (OCAS®) formulation of tamsulosin compared to the Modified Release (MR) formulation. Eur Urol Suppl: 2005; 4: 53-60.
4. Michel MC, Korstanje C, Krauwinkel W, et al. Comparison of vascular α_1 -adrenoreceptor antagonism of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS®) and Modified release (MR) formulation. Eur Urol Suppl 2005; 4: 45-52.
5. Astellas. Data on file. Michel MC, Chapple CR. Comparison of the cardiovascular safety of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS®) and alfuzosin prolonged release (XL).



CAPITULO 5

OMNICON OCAS[®]: FICHA TECNICA

FICHA TECNICA

1. Denominación del medicamento

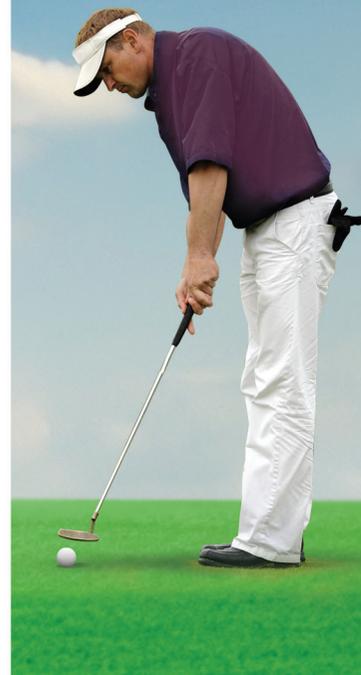
Omnicon Ocas[®] 0,4 mg comprimidos de liberación prolongada recubiertos con película.

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de liberación prolongada recubierto con película contiene 0,4 mg de hidrocloreto de tamsulosina. Lista de excipientes: macrogol 7.000.000, macrogol 8.000, estearato de magnesio (E470b), butilhidroxitolueno (E321), sílice coloidal anhidra (E551), hipromelosa (E464), óxido de hierro amarillo (E172).

3. Forma farmacéutica

Comprimidos de liberación prolongada recubiertos con película. (Sistema Oral de Absorción Controlada OCAS[®]).



4. Datos clínicos

4.1. Indicaciones terapéuticas

Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados a hiperplasia benigna de próstata (HPB).

4.2. Posología y forma de administración

Un comprimido al día. **Omniv Ocas[®]** 0,4 mg se puede ingerir independientemente de las comidas. El comprimido debe ingerirse entero y no debe romperse ni masticarse ya que interferiría en la liberación modificada del principio activo.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al hidrocloreuro de tamsulosina o a cualquiera de los excipientes. Historia de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 , en casos individuales, puede producirse una disminución de la presión arterial durante el tratamiento con **Omniv Ocas[®]** 0,4 mg a consecuencia de lo cual, raramente, podría producirse un síncope. Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, sensación de debilidad) el paciente debe sentarse o tumbarse hasta la desaparición de los mismos. Antes de iniciar el tratamiento con **Omniv Ocas[®]** 0,4 mg el paciente debe ser sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de otras patologías que puedan originar los mismos síntomas que la hiperplasia benigna de próstata. Antes del tratamiento y posteriormente, a intervalos regulares, debe procederse a la exploración por tacto rectal, y en caso de necesidad a la determinación de antígeno específico prostático (PSA). El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatina inferior a 10 mL/min) debe ser abordado con precaución, ya que estos pacientes no han sido estudiados.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones en la administración simultánea de hidrocloreuro de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipino o teofilina. La administración concomitante de cimetidina da lugar a una elevación de los niveles en plasma de tamsulosina, mientras que la furosemida ocasiona un descenso, pero no es preciso modificar la posología, ya que los niveles se mantienen dentro de los límites normales. *In vitro*, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano, no se ve modificada por diazepam, propranolol, triclometiazida, clorma dinona, amitriptilina, diclofenaco glibenclamida, simvastatina, ni warfarina, tampoco la tamsulosina modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclometiazida, ni clormadinona. No se han descrito interacciones



a nivel del metabolismo hepático durante estudios *in vitro* con fracciones microsomales de hígado (representativas del sistema enzimático que metaboliza el fármaco vinculado a citocromo P450) que afecten a la amitriptilina, salbutamol, glibenclamida y finasterida. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina pueden aumentar la velocidad de eliminación de la tamsulosina. La administración simultánea de otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 puede dar lugar a efectos hipotensores.

4.6. Embarazo y lactancia

No procede, ya que **Omnico Ocas**[®] 0,4 se administra a pacientes varones.

4.7. Efectos sobre capacidad de conducir y utilizar maquinaria

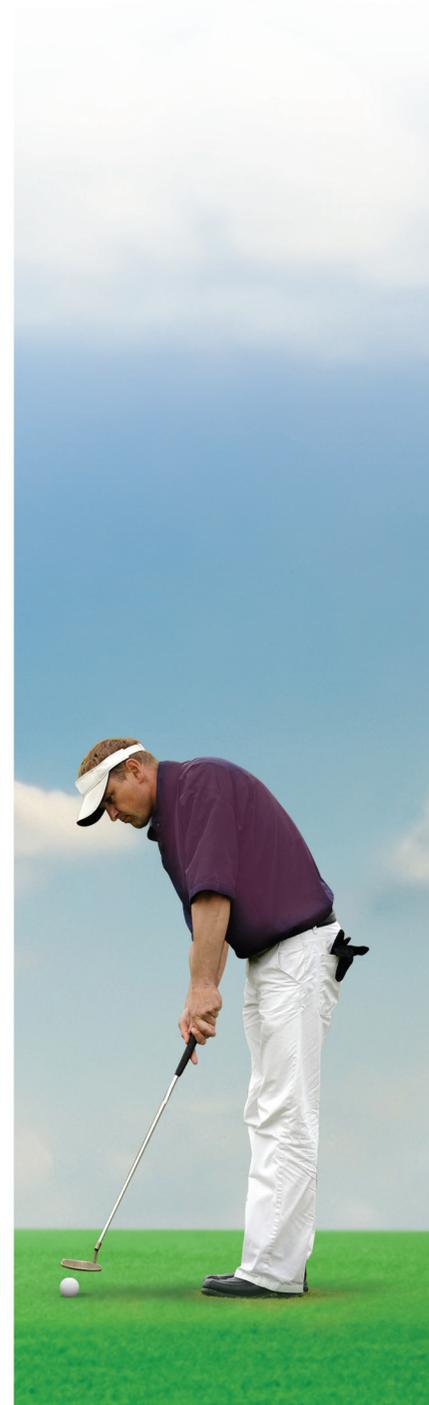
No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, en este aspecto los pacientes deben ser conscientes de la posible presentación de mareo.

4.8. Reacciones adversas

Frecuentes (>1%,<10%) trastornos del sistema nervioso: mareo (1.3%). Poco frecuentes (>0,1%,<1%) trastornos del sistema nervioso: cefalea, trastornos cardiacos: palpitaciones; trastornos vasculares: hipotensión postural, trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: rinitis, trastornos gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos del aparato reproductor y de la mama: alteraciones de la eyaculación, trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: as-tenia. Raros (>0,01%,<0,1%): trastornos del sistema nervioso: síncope; trastornos del aparato reproductor y de la mama: priapismo.

4.9. Sobredosis

En caso de que se produzca hipotensión aguda después de una sobredosis, debe proporcionarse soporte cardiovascular. La presión arterial y la frecuencia cardiaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición en decúbito. En caso de que con esta medida no se consiga el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores del plasma y vasopresores cuando sea necesario. Debe monitorizarse la función renal y aplicar medidas de soporte general. No es probable que la diálisis sea alguna ayuda, ya que la tamsulosina presenta un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas. Pueden tomarse medidas, tales como emesis, para impedir la absorción. Cuando se trate de cantidades importantes, puede procederse a lavado gástrico y a la administración de carbón y de un laxante osmótico, tal como sulfato sódico.



LISTA DE ABREVIATURAS

AA= Acontecimiento adverso
CdV= Calidad de vida
CV= Cardiovascular
EEG= Electroencefalograma
FC= Frecuencia cardiaca
GI= Gastrointestinal
HBP= Hiperplasia benigna de próstata
HUS= Horas de sueño ininterrumpido (hours of undisturbed sleep)
I-PSS= Liberación prolongada
MR= Liberación modificada (modified release)
N-CdV= Cuestionario nocturia-calidad de vida
Ocas®= Sistema oral de absorción controlada (Oral Controlled Absorption System)
PA= Presión arterial
PAD= Presión arterial diastólica
PAS= Presión arterial sistólica
PEG= Polietilenglicol
PEO= Óxido de polietileno
PK= Perfil farmacocinético
PSA= Antígeno prostático específico
REM= Movimiento rápido de los ojos (Rapid Eye Movement)
RPT= Resistencia periférica total
SOL= Sueño de onda lenta
STUI= Síntomas de tracto urinario inferior

