

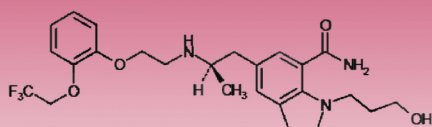
Evaluación FARMACOTERAPÉUTICA – Número 17, año 2011

Silodosina

Descripción del medicamento.

Principio activo (DCI)

Presentaciones



| | |
|-------------|---------|
| 30 cápsulas | P.V.P. |
| 4 mg | 13,92 € |
| 8 mg | 27,85 € |

Nombres comerciales (laboratorio)

UROREC® (Recordati) SILODYX® (Almirall)

Grupo terapéutico (ATC)

G04CA (Bloqueantes α -adrenérgicos)

Indicación terapéutica

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata (HBP)

Condiciones de dispensación

Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud

Fecha de autorización

Marzo 2010

Fecha de comercialización

Septiembre 2010

Valoración



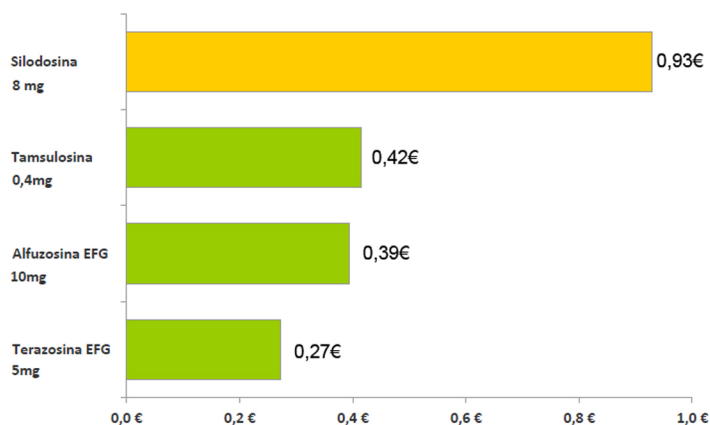
NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO

No aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación autorizada

Escala de Valoración

- ? NO VALORABLE: Información insuficiente
- X NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
- ! SOLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
- ✓ MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
- ✓✓ IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

Coste comparado



Gráfica 1. Coste del tratamiento euros/día

Resumen

Silodosina es un bloqueante selectivo α_{1A} -adrenérgico autorizado para el tratamiento de los signos y síntomas de la Hipertrofia Benigna de Próstata.

La eficacia ha sido establecida en ensayos clínicos realizados frente a placebo y frente a comparador activo (tamsulosina). Los resultados obtenidos muestran superioridad a placebo y no inferioridad a tamsulosina.

Presenta una elevada frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la eyaculación. El resto del perfil de seguridad es similar a otros α -bloqueantes.

Su alta selectividad no mejora el manejo terapéutico de la HBP teniendo sin embargo un precio considerablemente superior frente a alternativas sobre las que no ha demostrado ser superior en eficacia.

1. INTRODUCCIÓN¹

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es el tumor benigno más frecuente en varones mayores de 50 años. Se caracteriza por un crecimiento histológico de la glándula, debido a un incremento en el número de células. Su etiología parece estar relacionada con la acción de la testosterona, especialmente con la de su metabolito activo, la dihidrotestosterona (DHT).

El correspondiente incremento del tamaño total de la glándula conduce a una excesiva presión sobre la uretra proximal y ello dificulta la micción. La localización anatómica de la próstata juega un papel importante en la fisiopatología de la HBP, pero cabe destacar, que la severidad de los síntomas que produce la obstrucción al vaciamiento vesical, no está únicamente relacionada con el tamaño prostático. Sólo el 50 % de los pacientes con HBP constatada van a presentar dichos síntomas.

Dos son los componentes que contribuyen a producir los síntomas relacionados con la HBP: por un lado un componente estático, debido a la obstrucción mecánica sobre el cuello vesical que produce el agrandamiento de la próstata, y por otro un componente dinámico debido al aumento y disfunción en el tono muscular, que de forma reactiva se produce en el músculo liso prostático y vesical mediado por alfa-receptores.

Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en: obstructivas o de vaciado (vaciado incompleto, micción intermitente, menor calibre y fuerza del chorro de orina, disuria) y las irritativas o de llenado, debidas generalmente a la inestabilidad del detrusor y a la disfunción vesical (urgencia miccional, polaquiuria, nicturia, pesadez y dolor suprapúbico). La retención urinaria crónica asociada o no a insuficiencia renal, hematuria y cálculos vesicales, son las complicaciones más frecuentes.

Las herramientas básicas que permiten realizar un diagnóstico adecuado son la historia clínica, el índice internacional de síntomas prostáticos (IPSS, Internacional Prostate Symptom Store), el tacto rectal y el antígeno prostático específico (PSA, Prostate Specific Antigen).

Actualmente se dispone de tres tipos de fármacos autorizados para el manejo de la HBP:

α -bloqueantes adrenérgicos, inhibidores de la 5 α -reductasa y preparados de origen vegetal (fitoterapia).

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA²

Silodosina está indicada para el tratamiento de los signos y síntomas de la HBP.

2.1. Posología y forma de administración.

La dosis recomendada es de 8 mg al día. En los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCR \geq 30 a <50 ml/min), se recomienda una dosis inicial de 4 mg/día, que puede aumentarse a 8 mg/día tras una semana de tratamiento.

2.2. Mecanismo de acción.

Silodosina es un bloqueante selectivo de los receptores α_{1A} -adrenérgicos, que están localizados fundamentalmente en la próstata humana, la base y el cuello de la vejiga, la cápsula prostática y la uretra prostática. El bloqueo causa una relajación del músculo liso de estos tejidos que reduce la resistencia en la región de salida de la vejiga sin afectar a la contractilidad del músculo liso detrusor. Esto genera una mejoría de los síntomas de almacenamiento (irritativos) y de vaciado (obstructivos), asociados con la HBP. Silodosina presenta una afinidad sustancialmente menor por los receptores α_{1B} -adrenérgicos localizados principalmente en el sistema cardiovascular.

2.3. Farmacocinética.

Se absorbe bien por vía oral siendo proporcional a la dosis. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 32%.

Tiene un volumen de distribución de 0,81 l/kg y está unida en un 96,6% a proteínas plasmáticas. No se distribuye en células sanguíneas. La unión a proteínas del glucurónido de silodosina es del 91%.

Se metaboliza a través de vías de glucuronidación, alcohol y aldehído deshidrogenasas y oxidación, principalmente CYP3A4. El principal metabolito en plasma, el conjugado glucurónido de silodosina, que ha mostrado ser activo, tiene una semivida prolongada de aproximadamente 24 horas y alcanza concentraciones plasmáticas cuatro veces más altas que las de silodosina. La eliminación es mayoritariamente por orina y heces.

3. EFICACIA.

Tres ensayos en fase III, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y de 12 semanas de duración han sido considerados por la EMA para la evaluación de la eficacia de silodosina³; dos frente a placebo⁴ y uno frente a placebo y un comparador activo: tamsulosina⁶. Se diseñaron para demostrar superioridad frente a placebo y no inferioridad frente a comparador activo. Fueron incluidos pacientes con síntomas de HBP y una puntuación de IPSS (Internacional Prostate Symptom Store) \geq 13. El IPSS consta de siete preguntas que valoran los síntomas urinarios, tanto irritativos como obstructivos, observados en el último mes, puntuando cada una de 0 a 5, y clasificando finalmente la sintomatología como leve (0-7), moderada (8-19) o grave (20-35). Además hay una pregunta independiente que valora la calidad de vida del paciente.

Los estudios disponían de una fase previa de 4 semanas de tratamiento con placebo con la que se pretendía excluir a los pacientes con una buena respuesta a éste. Se excluyeron a un 29% de ellos, dato a tener en cuenta a la hora de aplicar los resultados de estos estudios a la

práctica clínica.

La variable principal de valoración de la eficacia consistió en la reducción de los síntomas de la HBP medida como el cambio de la puntuación obtenida en el IPSS respecto al valor basal en la semana 12 de tratamiento. Se consideró relevante clínicamente una diferencia de dos puntos en el IPSS.

Los ensayos se extendieron posteriormente hasta las 40 semanas con un diseño abierto con el objetivo principal de evaluar la seguridad de silodosina⁵.

Los dos estudios frente a placebo tuvieron un diseño idéntico. En el primero de ellos, SIO4009, los resultados mostraron una variación estadísticamente significativa del

IPSS global de silodosina vs placebo (- 6,5 vs - 3,6).

En el segundo, SIO4010, también se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la variación del IPSS global (-6,3 con silodosina vs -3,4 con placebo). Un análisis conjunto de ambos estudios mostró resultados similares⁴. En el estudio frente a tamsulosina, IT-CL-0215, los resultados mostraron una variación del IPSS global de -7,0 (silodosina) vs - 6,7 (tamsulosina) vs - 4,7 (placebo). Las diferencias entre silodosina y tamsulosina no fueron estadísticamente significativas. Este ensayo mostró la no inferioridad de silodosina con respecto a tamsulosina y la superioridad frente a placebo.

| Estudios fase III | Semanas | Grupo | Nº pacientes | Eficacia (cambios IPSS) | | |
|--|---------------|------------------------------|--------------|-------------------------|--------------------|---------|
| | | | | Valor Basal Media (DE) | Cambio Valor Basal | Valor p |
| SIO4009 ⁴ | 12 | silodosina | 233 | 22 (5) | -6,5 | <0.001 |
| | | placebo | 228 | 21 (5) | -3,6 | |
| SIO4010 ⁴ | 12 | silodosina | 233 | 21 (5) | -6,3 | <0.001 |
| | | placebo | 229 | 21 (5) | -3,4 | |
| SIO4011 ⁵ (Extensión SIO4009-10) | 40 abierto | silodosina | 314 | 14,5 (7,1) | -1,6 | <0.0001 |
| | | silodosina (Ext placebo) | 347 | 17,8 (6,9) | -4,5 | <0.01 |
| IT-CL-0215 ⁶ | 12 | silodosina | 371 | 19 (4) | -7,0 | <0.001 |
| | | tamsulosina 0.4mg | 376 | 19 (4) | -6,7 | |
| | | placebo | 185 | 19 (4) | -4,7 | |
| Extensión IT-CL 0215 | 40 abierto | silodosina | 197 | - | -0,6 | - |
| | | silodosina (Ext tamsulosina) | 204 | - | -1 | |
| | | silodosina (Ext placebo) | 99 | - | -3 | |

Tabla. Sumario de Estudios de eficacia.

4. SEGURIDAD.

La seguridad de silodosina se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos doble ciego controlados y en dos ensayos de fase de extensión a largo plazo en régimen abierto. En total 1581 pacientes han recibido silodosina en dosis de 8 mg una vez al día.

4.1. Reacciones adversas.

Las notificadas con mayor frecuencia (23%) fueron alteraciones en la eyaculación consistentes en eyaculación retrógrada y aneyaculación (volumen reducido o ausente) pudiendo afectar temporalmente a la fertilidad masculina. Dichas reacciones se asocian a la mayor selectividad en el bloqueo de los receptores α_{1A} ⁷. Además han sido notificadas como frecuentes, vértigos, hipotensión ortostática, congestión nasal, cefaleas y diarrea; como poco frecuentes, disminución de la libido, disfunción eréctil, náuseas y sequedad de boca y con una frecuencia no conocida, síncope y síndrome del iris flácido intraoperatorio.

4.2. Precauciones.

Se recomienda no iniciar o en su caso suspender el tratamiento en pacientes que tengan prevista una intervención de cataratas por haberse producido casos de

síndrome del iris flácido intraoperatorio en los tratados o previamente tratados con bloqueantes α_1 .

No se recomienda en los pacientes con insuficiencia renal grave (CLCR <30 ml/min), con insuficiencia hepática grave, ni en pacientes con hipotensión ortostática.

Se debe descartar el carcinoma de próstata antes y durante el tratamiento con silodosina.

4.3. Interacciones.

No se recomienda el uso concomitante de otros antagonistas adrenérgicos α ni con inhibidores potentes de CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol o ritonavir).

Se han observado mínimas interacciones farmacodinámicas entre silodosina e inhibidores de PDE-5⁸ debiéndose mantener bajo vigilancia a los pacientes tratados con ambos fármacos.

Se debe proceder con precaución cuando se inicie un tratamiento concomitante con antihipertensivos y mantener bajo vigilancia a los pacientes.

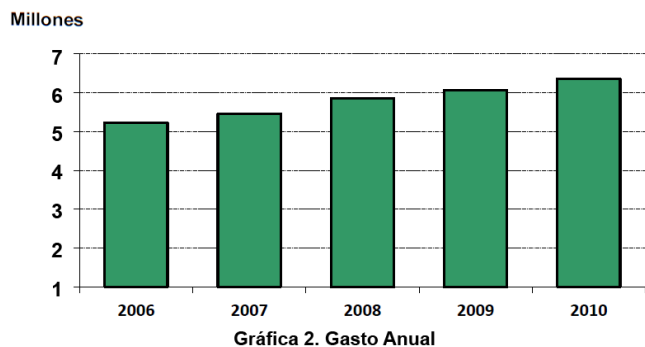
5. COSTE

En el análisis del coste comparado se han incluido los medicamentos del grupo G04CA bloqueantes α -adrenérgicos utilizados en hipertrofia benigna de próstata: alfuzosina, tamsulosina y terazosina. Los

dos primeros autorizados con esta única indicación y terazosina con la de hipertensión arterial esencial, leve o moderada, como añadida.

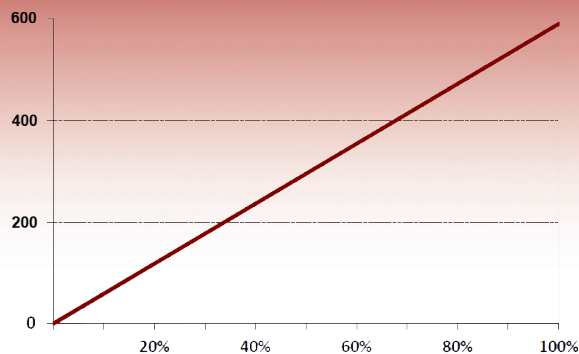
El coste comparado de los tratamientos en euros/día se recoge en la gráfica 1.

La evolución del gasto anual de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la HBP en la Región de Murcia desde el año 2006 al 2010 se observa en la gráfica 2 (se incluyen la totalidad de medicamentos utilizados en HBP).



En la gráfica 3 se aprecia el posible impacto económico sobre el gasto farmacéutico en la Región de Murcia en función del grado de penetración de silodosina (datos año 2010), considerando su utilización frente al uso de tamsulosina EFG. Un 50% de penetración en el mercado

implicaría incrementar el gasto en unos 300.000€ anuales.



Gráfica 3. Gasto según grado de penetración en miles de €

6. CONCLUSIONES

Silodosina es un bloqueante selectivo de los receptores α_{1A} -adrenérgicos autorizado para el tratamiento de los signos y síntomas de la HBP.

No supone un avance en el manejo de esta patología incorporándose al arsenal terapéutico a un precio sensiblemente mayor a otros medicamentos del grupo frente a los que no ha demostrado ser superior en eficacia. Además la frecuencia de reacciones adversas notificadas relacionadas con la eyaculación es mayor a la de otros medicamentos del grupo.

BIBLIOGRAFIA

1. Actas Urol Esp v. 34 n.1 Madrid ene. 2010.
2. Ficha técnica de Silodyx[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 17/01/2011).
3. Assessment report for Silodyx[®]. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001209/WC500074185.pdf (acceso 17/01/2011).
4. Marks LS, Gittelmann MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. J Urol. 2009 Jun;181(6):2634-40.
5. Marks LS, Gittelmann MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of BPH: a 9 month, open-label

extension study. Urology 2009;74: 1318-24.

6. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected BPH: Results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. Eur Urol. 2010 59:342-52.

7. Homma Y, Kawabe K, Takeda M, Yoshida Ejaculation disorder is associated with increased efficacy of silodosin for benign prostatic hyperplasia. Urology. 2010 Dec;76(6):1446-50. Epub 2010 May 15.

8. MacDiarmid SA, Hill LA, Volinn W, Hoel Lack of pharmacodynamic interaction of silodosin, a highly selective alpha1a-adrenoceptor antagonist, with the phosphodiesterase-5 inhibitors sildenafil and tadalafil in healthy men. Urology. 2010 Mar;75(3):520-5. Epub 2010 Jan 18.

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 37 52 65/66
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera, Francisco J. Martínez Cánovas.

ISSN: 1886-533 - D.L.: MU-564-2006