

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

SILODOSINA

INTRODUCCIÓN

Silodosina (SIL) es un antagonista de los receptores adrenérgicos α (α -bloqueante), para el tratamiento de los Síntomas del Tracto Urinario Inferior (STUI) asociados a la Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP), que muestra una selectividad aumentada respecto a Tamsulosina (TAM) sobre el subtipo de receptores α 1A presentes fundamentalmente en la próstata y uretra prostática.

INDICACIONES¹

SIL está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la HBP.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada de SIL es de una cápsula de 8 mg al día, administrada entera, sin masticar ni romper, con un vaso de agua y acompañada de alimentos.

En pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CL}_{\text{CR}} < 50 \text{ ml/min}$) la dosis de inicio debe ser 4 mg al día. Al cabo de una semana se puede pasar a 8 mg, según la respuesta del paciente.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con edad avanzada, con insuficiencia renal leve o con insuficiencia hepática leve a moderada.

No se recomienda su empleo en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

SIL bloquea selectivamente el subtipo de receptores α 1A y consecuentemente relaja la musculatura lisa de la próstata, y también del cuello y base de la vejiga y de la cápsula y uretra prostática, lo que reduce la resistencia al flujo urinario en la región de la vejiga, produciendo finalmente una mejoría en los STUI asociados a la HBP, tanto de almacenamiento -irritativos- como de vaciado -obstructivos-. SIL es un sustrato de la Glicoproteína-P (Gp-P) que se absorbe rápidamente en el intestino ($T_{\text{max}} 2,5 \text{ h}$) con una biodisponibilidad absoluta del 32%. La comida disminuye la C_{max} casi al 50%, aumenta 1 hora el T_{max} , pero afecta poco al ABC, por lo que su administración con alimentos evita picos de concentración que favorecen la aparición de reacciones adversas. Su unión a proteínas plasmáticas es elevada (97%). Se metaboliza ampliamente a través del citocromo P450 (CIP3A4), alcohol deshidrogenasa y uridin difosfo glucuronosil transferasa (UGT2B7). Esta última genera un metabolito activo (conjugado glucuronido de SIL) que es responsable de una parte importante de los efectos de SIL. Se excreta por heces (55%) y orina (33%) fundamentalmente metabolizado. La semivida terminal es de 11 y 18 h (SIL y el conjugado).

EFICACIA CLÍNICA¹

La eficacia de SIL sobre los STUI asociados a la HBP se estableció en 3 ensayos principales en fase III de 12 semanas de tratamiento, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego, que se entendieron . Dos, no publicados, fueron frente Placebo (PLA) (SI04009 y SI04010)^{3,4} y el otro dispuso una tercera rama activa con TAM (IT-CL-0215)⁵.

La variable principal de eficacia fue el cambio a las 12 semanas en la puntuación de las 7 cuestiones sobre STUI (3 sobre almacenamiento y 4 sobre vaciado, con un máximo de 35 puntos) del Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (International Prostate Symptom Score (I-PSS)). Como variables secundarias se emplearon, entre otras, los cambios en el flujo urinario máximo (Q_{max}) y en las subescalas de síntomas irritativos y obstructivos del I-PPS (en los ensayos frente PLA fue una variable exploratoria).

Los participantes fueron varones ≥ 50 años, con HBP y STUI definidos por un I-PSS ≥ 13 , una obstrucción al flujo de salida vesical definida por un Q_{max} entre 4-15 ml/s y un volumen residual mínimo $\geq 125 \text{ ml}$.

Los tres ensayos contaron con una fase previa de 4 semanas para eliminar a los respondedores a PLA: variación superior al 30% o al 25%, según el ensayo, en el I-PSS.

Los dos ensayos frente PLA demostraron la superioridad de SIL administrado con el desayuno al mejorar significativamente la puntuación I-PPS a las 12 semanas³. La diferencia entre los cambios medios en la puntuación I-PPS generados por SIL y PLA en ambos ensayos, calculados en un análisis posterior, fueron favorables a SIL (reducción adicional de 2,8 y 2,9 puntos) y estadísticamente significativas². Por otra parte, un análisis conjunto de los resultados de ambos ensayos publicado más tarde⁴, situó la mejora en el I-PPS a las 12 semanas de SIL en una media de 6,4 puntos menos que al inicio (Desviación Estandar (DE) 6,63), mientras que la de PLA fue de 3,5 puntos menos (DE 5,84)⁴.

El tercer ensayo se realizó en Europa y los tratamientos se administraron tras el desayuno. Junto a la superioridad de SIL frente PLA respecto a los cambios en el I-PSS (diferencia mínima de 2 puntos en los cambios de la I-PSS), también trató de demostrar la no inferioridad de aquella frente TAM en dichos cambios (asumiendo si el borde inferior del IC 95% de la diferencia TAM-SIL en los cambios en el I-PSS era $\geq -1,5$ puntos). El resultado a las 12 semanas confirmó la superioridad de SIL frente a PLA y la no inferioridad de SIL frente TAM, aunque en este último caso, la diferencia no fue significativa⁵.

Ensayo	Tratamiento (Población análisis intención de tratar)	Puntuación I-PSS (7 preguntas)			
		Inicio (DE)	Cambios 12 sem (DE)	Dif vs. PLA (IC 95%)	TAM vs SIL (IC 95%)
SI04009 ³	SIL 81/d (233)	21,5 (5,38)	-6,5 (6,73)	-2,8 ²	
	PLA (228)	21,4 (4,91)	-3,6 (5,85)		
SI04010 ³	SIL 81/d (233)	21,2 (4,88)	-6,3 (6,82)	-2,9 ²	
	PLA (229)	21,2 (4,92)	-3,4 (5,83)		
Marks ⁴ Análisis conjunto	SIL 81/d (457)	21,3 (5,1)	-6,4 (6,63)		
	PLA (466)	21,3 (4,9)	-3,5 (5,84)		
IT-CL-0215 ⁵	SIL 81/d (380)	19,1 (4,23)	-7,0	-2,3 (-3,2; -1,4)	-0,3 (-0,4; 1,0)
	PLA (189)	19,3 (4,33)	-4,5		
	TAM 0,4 1/d (385)	18,9 (4,37)	-6,7	-2,0 (-2,9; -1,1)	

Los tres ensayos mostraron que los efectos de SIL sobre los síntomas irritativos y sobre los obstructivos, y también los de TAM en el ensayo europeo, superaban a los de PLA, y además, con unas diferencias en los cambios medios generados estadísticamente significativas²⁻⁵. Un análisis conjunto de los tres ensayos ofreció unos cambios medios para SIL y PLA de -2,3 y -1,4, respectivamente, en los síntomas irritativos y de -4,0 y -2,1 en los obstructivos². Los datos del ensayo europeo sirvieron para realizar un análisis posterior y encontrar que SIL, pero no TAM, mejoraba significativamente los síntomas de nocturia frente PLA, aunque las diferencias entre SIL y TAM no alcanzaron la significación estadística. Los cambios en la puntuación fueron -0,9, -0,8 y -0,7 para SIL, TAM y PLA⁵. Los cambios en el Q_{max} no ofrecieron unos resultados consistentes, puesto que aunque favorecieron numéricamente a SIL respecto PLA, en el ensayo europeo las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

La eficacia a largo plazo de SIL se valoró en dos ensayos de 40 semanas^{2,6}, cuyos resultados deben interpretarse con precaución pues fueron ensayos abiertos en los que la eficacia -cambios en el I-PSS- fue una variable secundaria y la población considerada fue sólo la que completó los ensayos. En el primero (SI04011), extensión de los dos ensayos frente PLA, la puntuación media en el I-PSS descendió significativamente 3,1 puntos (DE 6,49), y fue mayor en los pacientes incluidos tras recibir PLA (n=223) que en los que habían recibido SIL (n=206) (-4,4 (DE 6,7) por -1,6 (DE 5,92))⁶. El efecto de SIL también se mantuvo en la extensión del estudio europeo, no publicado².

EFFECTOS ADVERSOS¹

Las reacciones adversas relacionadas con las alteraciones en la eyaculación (eyaculación retrógrada y aneyaculación) se presentaron en el 23% de los pacientes tratados con SIL, y causaron el 3% de los abandonos en los ensayos clínicos. El perfil y la frecuencia del resto de efectos adversos fue similar a los de otros α -bloqueantes: mareos (2,1%), congestión nasal (1,3%), hipotensión ortostática (1,3%), dolor de cabeza (1,3%) o diarrea (1,0%).

La presión sanguínea o la frecuencia cardiaca no experimentaron cambios significativos con SIL respecto a PLA.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

No se recomienda el uso de SIL en pacientes con hipotensión ortostática. Para prevenir el Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS), se recomienda interrumpir el tratamiento con SIL 1-2 semanas antes de una cirugía de cataratas programada, o no iniciar dicho tratamiento.

Se debe informar al paciente sobre los signos de hipotensión ortostática y las medidas que debe adoptar en caso de que aparezcan. Así como de la posibilidad de que surja hipotensión postural al iniciar un tratamiento con SIL y de los riesgos que ésta conlleva en el caso de conducir, manejar maquinaria o realizar tareas peligrosas.

SIL puede afectar a la fertilidad masculina, lo que se soluciona con la interrupción del tratamiento.

INTERACCIONES¹

Las sustancias que inhiben o inducen CIP3A4, alcohol deshidrogenasa y UGT2B7, así como la Gp-P, pueden alterar las concentraciones plasmáticas de SIL y su metabolito activo. Aunque sólo se recomienda no emplear SIL asociado a inhibidores potentes de CIP3A4.

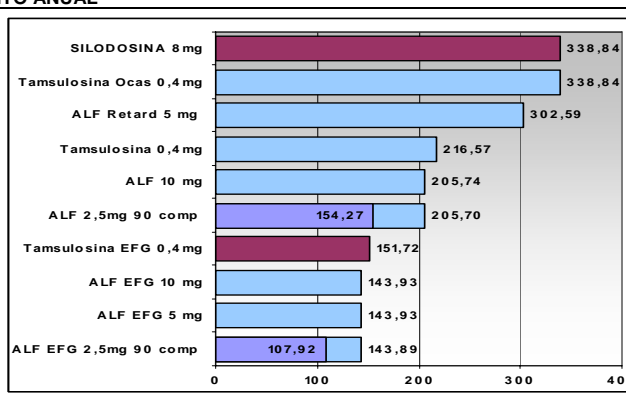
Por otra parte, no se recomienda el uso de SIL junto a otros α -bloqueantes y se debe emplear con precaución junto a antihipertensivos e inhibidores de la PDE 5 (sildenafil, tadanafilo, etc.).

CONCLUSIONES

- SIL es un α -bloqueante más para afrontar los STUI ligados a la HBP, que presenta una selectividad aumentada sobre el subtipo de receptores α 1A, respecto a TAM.
- SIL ha demostrado ser superior a PLA en el tratamiento de dicha sintomatología en estudios a corto plazo. Pero su eficacia a largo plazo no ha quedado suficientemente establecida al emplear estudios en abierto de sólo 1 año de duración.
- SIL sólo ha demostrado ser no inferior a TAM. A pesar de ello, se pretende presentar con unos beneficios adicionales sobre los síntomas obstructivos, los más limitantes para el paciente, a partir de unas pequeñas ventajas numéricas. Así, se destaca su eficacia sobre los síntomas de nocturna a pesar de que no ha demostrado una diferencia significativa frente a TAM. Se precisan ensayos diseñados al efecto.
- La seguridad de SIL es comparable a otros α -bloqueantes, aunque los problemas relacionados con la eyaculación se presentan con una frecuencia muy superior, derivada posiblemente de su selectividad por los α 1A. Las diferencias en los cambios de presión sanguínea y el ritmo cardiaco con TAM son muy pequeñas.
- En vista de tan escasas ventajas, la existencia de EFG de TAM en cápsulas de liberación modificada con un precio muy inferior a SIL (más de la mitad), no justifica el uso de este medicamento. Tampoco lo justificaría el precio similar a la TAM en comprimidos de liberación prolongada, con mayor experiencia en su uso y una más que presumible salida del EFG en breve periodo de tiempo.
- Su lugar en la terapéutica es difícil de situar puesto que no se ha estudiado en pacientes que no hubieran respondido a un tratamiento inicial con otros α -bloqueantes.
- En definitiva **SILODOSINA NO APORTA VENTAJA ALGUNA** al arsenal terapéutico para el tratamiento de los STUI asociados a la HBP.

COSTE TRATAMIENTO ANUAL

Principio Activo	Presentación (PVP €)	Dosis / Día (Ficha Técnica)	Coste / año (€)
SILODOSINA	Silodyx 8 mg 30 cáp. duras (27,85)	8 mg	338,84
	Urorec 8 mg 30 cáp. duras (27,85)		
TAMSULOSINA	Omnic Ocas 0,4 mg 30 comp lib. Prol recub (27,85)	0,4 mg	338,84
	Omnic 0,4 mg 30 cáp duras de lib mod (17,80)		216,57
	Tamsulosina EFG 0,4 mg 30 cáp duras lib mod (12,47)		151,72
ALFUZOSIMA	Benestan Retard 5 mg 60 comp lib prol (24,87)	10 mg	302,59
	Alfuzosina EFG 5 mg 60 comp. lib prol (11,83)		143,93
	Benestan 2,5 mg 90 comp recub (12,68)	7,5 - 10 mg	205,70
	Alfozosina 2,5 mg EFG 90 comp. recub.(8,87)		143,89
	Benestan 2,5 mg 60 comp recub (8,45)		--
	Unibenestan 10 mg 30 comp lib prol (16,91)		205,74
Alfuzosina EFG 10 mg 30 comp lib prolo (11,83)	10 mg	143,93	



Elaboración propia

BIBLIOGRAFÍA

- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica. Silodyx. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001209/WC500074185.pdf
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Silodyx. International Nonproprietary Name: silodosin. Doc.Ref.: EMA/72316/2010. London, 10 January 2010. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001209/WC500074188.pdf
- Food and Drug Administration (FDA). Medical Review. Drug Approval Package. RAPAFLO (Silodosin) Capsules. Company: Watson Laboratories, Inc. Application No.: 022206 Approval Date: 10/08/2008. Disponible en URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022206s000TOC.cfm
- Marks LS, Gittelman 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;181:2634-40.
- Chapple CR, et al. Silodosin Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Suspected Benign Prostatic Hyperplasia: Results of an International, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Clinical Trial Performed in Europe. *Eur Urol* (2010), doi:10.1016/j.eururo.2010.10.046
- Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. *Urology.* 2009;74:1318-22

Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla Comisión de Uso Racional del Medicamento

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., del Toro González, O., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^a.I.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 846-10-006-2