

Silodosina

CLASIFICACIÓN: No aporta mejora sobre otros antagonistas selectivos



de los receptores α_{1a} -adrenérgicos ya comercializados.

Volumen 4 • nº 1
Diciembre 2010

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS:

Nombre registrado	Presentación	Precio
Silodyx 4 mg	30 cápsulas duras	13,92 €
Silodyx 8 mg	30 cápsulas duras	27,85 €
Urorec 4 mg	30 cápsulas duras	13,92 €
Urorec 8 mg	30 cápsulas duras	27,85 €

GRUPO TERAPÉUTICO:

G04CA: urológicos, antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN:

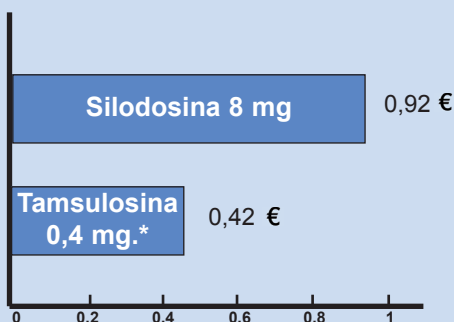
Con receta médica.

FECHA DE REVISIÓN:

Octubre 2010

COSTE COMPARATIVO:

Coste diario en euros



*Precio menor

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN:



mejora importante



utilidad eventual



no aporta mejora



información insuficiente

fisiopatología

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una patología de elevada prevalencia, presentándose en el 50% de los hombres de más de 50 años y hasta en el 90% de los mayores de 80 años¹. En su fisiopatología están implicados dos elementos: el aumento del tamaño de la glándula que puede provocar una obstrucción del flujo urinario al estrechar la luz de la uretra proximal, y la alteración del tono muscular del cuello de la vejiga urinaria y del músculo liso de la próstata que puede producir un efecto irritativo². Clásicamente, los síntomas del tracto urinario inferior se diferencian en síntomas obstructivos o de vaciado y síntomas irritativos o de llenado (debidos generalmente a la inestabilidad del músculo detrusor y a la disfunción vesical). La progresión de los síntomas de la HBP es generalmente lenta y las complicaciones graves no son habituales².

indicaciones³

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata.

mecanismo de acción³

Silodosina es un bloqueante altamente selectivo para los receptores adrenérgicos α_{1A} que se encuentran fundamentalmente en la próstata humana, en la base y cuello de la vejiga y en la cápsula y uretra prostática. El bloqueo de estos receptores causa relajación del músculo liso de estos tejidos, reduciendo 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 irritativos y obstructivos asociados a la HBP. Silodosina presenta menor afinidad por los receptores adrenérgicos α_{1B} , localizados en el sistema cardiovascular.

farmacocinética³

Se absorbe bien por vía oral presentando una biodisponibilidad absoluta del 32% y presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (96,6%).

Silodosina se excreta principalmente en forma de metabolitos; recuperándose en la orina muy pequeñas cantidades de fármaco sin modificar. Su principal metabolito en plasma, el conjugado glucurónico de silodosina, ha mostrado ser activo in vitro, y presenta una semivida prolongada alcanzando concentraciones plasmáticas aproximadamente cuatro veces más altas que las de silodosina.

posología y forma de administración³

La dosis recomendada de silodosina es 8 mg al día. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve ($CL_{CR} \geq 50$ a < 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada ($CL_{CR} > 30$ a < 50 ml/min), se recomienda una dosis inicial de 4 mg al día, la cual podrá aumentarse tras una semana de tratamiento a 8 mg dependiendo de la respuesta individual del paciente. La cápsula debe tomarse con alimentos, preferiblemente a la misma hora y acompañada de agua. No se debe romper ni masticar.

eficacia clínica

La eficacia de silodosina en el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna se ha evaluado en tres ensayos clínicos fase III, dos frente a placebo y uno desarrollado en Europa frente a placebo y a un comparador activo: tamsulosina^{4,5}. Estos estudios se diseñaron para demostrar la superioridad de silodosina frente a placebo y la no inferioridad frente a tamsulosina.

La variable principal de los ensayos es la eficacia de silodosina en la reducción de los síntomas de la HBP, medido como la variación de la Escala Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS). Esta escala consta de 7 ítems que valoran los síntomas urinarios, tanto irritativos como obstructivos, del último mes y una pregunta independiente que valora la repercusión de la clínica sobre la calidad de vida del paciente.

Como variables secundarias se evaluaron las variaciones del flujo urinario, de las subescalas del IPSS de los síntomas irritativos y obstructivos y la calidad de vida del paciente, así como el perfil de seguridad de silodosina⁴.

Los estudios incluyeron a hombres de más de 50 años con HPB de grado moderado a severo (IPSS > 13), con flujo máximo de orina (Qmax) entre 4-15 ml/seg y un volumen miccional mínimo > 125 ml. Se excluyeron los pacientes con volumen residual post-micción superior a 250 ml, los sujetos con

- 1.- Se recomienda seguir empleando los α -bloqueantes ya comercializados, ya que no ha demostrado ventajas frente a estos y su coste es muy superior.
- 2.- Silodosina ha demostrado ser más eficaz que placebo en la mejora de los síntomas de la HPB.
- 3.- Existen estudios en los que se demuestra que silodosina es al menos tan eficaz que tamsulosina, aunque en uno de ellos la dosis de tamsulosina empleada fue de 0,2 mg/día.
- 4.- El efecto adverso más observado fue la eyaculación retrograda y la aneyaculación

historia de hipotensión postural y los que presentaban condiciones médicas relevantes o recibían medicación cuyos efectos se pudiesen confundir con α -bloqueantes o inhibidores de la 5- α -reductasa^{4,5}.

En los 3 estudios comparativos frente a placebo se evaluó la eficacia de silodosina 8 mg administrado una vez al día durante 12 semanas, demostrando ser significativamente superior.

El ensayo comparativo frente a tamsulosina, de no inferioridad, evaluó la reducción de los síntomas de la HPB con silodosina 8 mg al día frente a tamsulosina 0,4 mg al día, demostrando que silodosina es no inferior a tamsulosina. Aunque el brazo de silodosina proporcionó mejores resultados, las diferencias no fueron estadísticamente significativas^{4,5}.

Este mismo resultado lo proporcionó otro estudio desarrollado en Japón en el que se comparaba silodosina 4 mg, 2 veces al día frente a placebo y frente a tamsulosina 0,2 mg que es la dosis recomendada en Japón y en otros países asiáticos^{1,6}. Los resultados de estos estudios son los que se recogen en la tabla 1 (los estudios desarrollados frente a placebo y el desarrollado en Japón) y tabla 2 (el estudio desarrollado en Europa).

El estudio europeo demostró que el porcentaje de pacientes con mejora simultánea de los síntomas de nicturia, frecuencia y vaciado incompleto de la vejiga fue superior con silodosina que con tamsulosina (35% frente a 27,7%; $p=0,03$)⁵. Estos datos no han sido publicados.

reacciones adversas³

La seguridad se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos doble ciego frente a pla-

cebo y en dos ensayos de fase de extensión a largo plazo en régimen abierto. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron alteraciones en la eyaculación tales como eyaculación retrógrada y aneyaculación con una frecuencia del 23%, lo que puede afectar temporalmente a la fertilidad masculina. Es reversible a los pocos días de la interrupción del tratamiento.

La incidencia de hipotensión ortostática en ensayos controlados con placebo fue del 1,2% frente al 1% del placebo, la cual puede desembocar ocasionalmente en síncope. No se ha comparado frente a tamsulosina.

contraindicaciones y precauciones³

Se han observado casos de Síndrome del iris flácido intraoperatorio durante la cirugía de cataratas en pacientes en tratamiento con α_1 -bloqueantes o previamente tratados con dichos fármacos, lo que puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento terapéutico durante la operación. No se recomienda iniciar un tratamiento con silodosina en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas, así como la suspensión del tratamiento dos semanas antes de realizar la cirugía. Ante la aparición de los primeros signos de hipotensión ortostática, el paciente debe sentarse o acostarse hasta que los síntomas desaparezcan.

No se recomienda la administración de silodosina en pacientes con insuficiencia renal grave ($Cl_{CR} < 30$ ml/min) y/o con insuficiencia hepática grave.

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol o ritonavir así como el uso concomitante de otros antagonistas de los receptores α -adrenérgicos.

tabla 1⁷

Referencia	Intervención	Cambio en el IPSS Basal (media \pm DE)	Resultados Cambio en el Q_{max} basal ml/seg (media \pm DE)	Cambio en el QOL basal (media \pm DE)
Kawabe ^a	Silodosina 4mg, 2 veces al día (n = 176)	-8,3 \pm 6,4 ^a	2,24 \pm 3,96 ^b	-1,7 \pm 1,4 ^c
	Tamsulosina 0,2 mg al día (n = 192)	-6,8 \pm 5,7	2,95 \pm 4,64	-1,4 \pm 1,3
	Placebo (n = 89)	-5,3 \pm 6,7	2,42 \pm 5,50	-1,1 \pm 1,1
Marks ^a (2009)	Silodosina 8mg al día (n = 466) Placebo (n = 457)	-6,4 \pm 6,63 ^d -3,5 \pm 5,84	2,8 \pm 3,44 ^e 1,5 \pm 3,76	32% ^e 22,5% ^e

QOL = Calidad de vida. ^a $p < 0,001$, basado en las diferencias entre grupos, frente a placebo, los resultados son en la semana 12 utilizando la última observación ^b $p = 0,05$ vs placebo. ^c $p = 0,002$ vs placebo. ^d $p < 0,0001$ resultados a la semana 12. ^ePorcentaje de pacientes encantado, muy satisfecho o más bien satisfecho.

tabla 2^{4,5}

	Silodosina 8 mg n=371	Tamsulosina 0,4 mg n=376	Placebo n=185
IPSS basal (\pm DE)	19 \pm 4	19 \pm 4	19 \pm 4
Cambio en el IPSS basal	-7,0	-6,7	-4,7
Diferencia frente al placebo (IC del 95%)	-2,3 (-3,2; -1,4) ^a	-2,0 (-2,9; -1,1) ^a	
Diferencia frente al tamsulosina (IC del 95%)	0,3 (-0,4; -1,0) ^b		

^a $p < 0,001$ vs placebo. ^b no inferioridad

Lugar en la terapéutica

Con la evidencia científica disponible, silodosina no ha demostrado ventajas frente a tamsulosina, que es la alternativa más eficiente.

Bibliografía

- Yamanishi T, Mizuno T, Kamai T, Yoshida K, Sakakibara R, Uchiyama T. Management of benign prostatic hyperplasia with silodosin. *Open Access J Urol* 2009; 1: 1-7.
- Fisterra. Guía clínica Hiperplasia benigna de próstata. Disponible en <http://www.fisterra.com/fisterra/> Acceso 10/03/2010.
- Ficha técnica o resumen de las características del producto. Silodyx 4mg cápsulas duras. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001209/WC500074185.pdf Acceso 08/03/2010.
- European Medicines Agency. Urorec. EMEA. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001209/WC500074188.pdf Acceso 08/03/2010.
- Montorsi F. Profile of Silodosin. *Eur Urol*. 2010; Suppl 9: 491-495
- Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, a new 1A-adrenoreceptorselective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006;98:1019-24.
- Cantrell, M. A, Bream-Rouwenhorst, H. R, Hemerson, P., Magera, J. S Jr (2010). Silodosin for Benign Prostatic Hyperplasia. *Ann Pharmacother* 44: 302-310.
- 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(6):2634-2640.

La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan