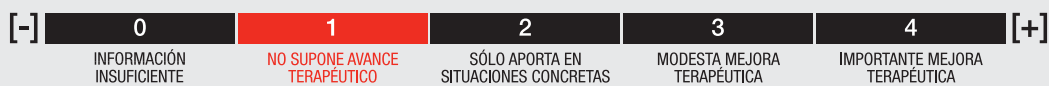


06/2010

Silodosina[▲] (Urorec[®], Silodyx[®]) en la hiperplasia benigna de próstata

Más alteraciones de la eyaculación para la misma eficacia



- La silodosina es otro alfa-bloqueante indicado para los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata.
- Su eficacia es similar a la de otros fármacos del grupo, habiéndose mostrado equivalente a la tamsulosina.
- Presenta una elevada incidencia de eyaculación retrógrada y aneyaculación.
- Su coste es muy superior a la de sus alternativas sin ofrecer ninguna ventaja frente a tamsulosina.

Indicaciones terapéuticas¹

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

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

Antagonista de los receptores alfa-adrenérgicos, altamente selectivo para los receptores adrenérgicos α_{1A} , fundamentalmente localizados en la próstata, la base y el cuello de la vejiga, la cápsula y la uretra prostática. Produce 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. La absorción es buena y proporcional a la dosis. Se distribuye unida en un 96,6% a proteínas plasmáticas. Se metaboliza a través de vías de glucuronidación, alcohol y aldehído deshidrogenasas y oxidación, principalmente mediante CYP3A4. El glucurónido de silo-

Tenemos otros alfa-bloqueantes más baratos con menos efectos adversos



dosina es un metabolito activo que alcanza concentraciones plasmáticas unas cuatro veces superiores a las de silodosina. La eliminación es principalmente por orina y heces. Se excreta principalmente en forma de metabolitos. Las semividas terminales del fármaco y de su glucurónido son de 11 y 18 horas, respectivamente.

Posología y forma de administración¹

Una cápsula de 8 mg al día, vía oral. En caso de insuficiencia renal moderada se inicia con 4 mg/día, dependiendo de la respuesta del paciente se puede aumentar a 8 mg/día tras una semana de tratamiento.

Eficacia clínica

El informe de la EMA² recoge tres ensayos clínicos Fase III, aleatorizados y doble ciego. Incluyeron a pacientes con diagnóstico de síntomas del tracto urinario inferior asociado a HBP y una puntuación de IPSS (*Internacional Prostate Symptom Score*) ≥ 13 . La duración de los estudios fue de 12 semanas de tratamiento con los comparadores, precedidas de 4 semanas de tratamiento con placebo, para así seleccionar a los pacientes con mala respuesta al placebo. En esta fase previa se excluyó a un 29% de los pacientes por obtener buena respuesta al placebo, aspecto muy a tener

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

en cuenta a la hora de extrapolar los resultados a la práctica clínica.

La variable principal estudiada fue el cambio en la puntuación total del IPSS respecto al valor basal en la semana 12 de tratamiento o en la última observación realizada. En todos los ensayos la silodosina se mostró estadísticamente superior a placebo.

El IPSS consta de siete preguntas para evaluar los síntomas urinarios en el último mes: vaciado incompleto, frecuencia, corriente intermitente, urgencia, chorro débil, esfuerzo y nicturia. Las preguntas puntúan de 0 a 5 según frecuencia de síntomas. La puntuación máxima es de 35 puntos. Los síntomas de la HBP se califican como leves (puntuación 0-7), moderados (8-19) o graves (20-35). Hay subescalas de síntomas irritativos y obstructivos.

El ensayo IT-CL-0215, que no se ha publicado, incluyó un grupo tratado con tamsulosina 0,4 mg/d. La comparación de silodosina frente a tamsulosina no mostró diferencias estadísticamente significativas. Se cumplía el criterio de no inferioridad para el que se estableció un margen de 1,5 puntos (ver tabla).

Se consideró que la mínima diferencia de relevancia clínica en la IPSS es de dos puntos.

Seguridad^{1,2}

En los estudios clínicos, 1.581 pacientes han recibido silodosina en dosis de 8 mg una vez al día, incluidos 961 pacientes (62,4%) expuestos durante al menos 6 meses y 384 (24,9%) pacientes expuestos durante 1 año. El producto está comercializado en Japón desde enero de 2006.

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos para las que existe una razonable relación causal son:

- **Muy frecuentes ($\geq 1/10$):** eyaculación retrógrada, aneyaculación.
- **Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):** mareo, hipotensión ortostática, congestión nasal, diarrea.
- **Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):** disminución de la libido, disfunción eréctil, náuseas, sequedad de boca.
- **Frecuencia no conocida:** síncope, síndrome del iris flácido intraoperatorio.

Riesgos

Síndrome de iris flácido intraoperatorio. Se ha observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes previamente tratados o en tratamiento con alfa-bloqueantes. Esto puede llevar a un aumento de las complicaciones en esta intervención. No se recomienda iniciar un trata-

Grupo de tratamiento	Nº de pacientes (ITT)	IPSS Valor basal media \pm DE	Cambio respecto al valor basal	Diferencia (IC del 95%) entre silodosina y comparador
Silodosina 8mg/24 h	371	19 \pm 4	-7,0	
Tamsulosina 0,4 mg/24 h	376	19 \pm 4	-6,7	-0,3 (-1,0 a 0,4)
Placebo	185	19 \pm 4	-4,7	-2,3 (-3,2 a -1,4)

miento con silodosina en pacientes programados para una cirugía de cataratas. En aquellos pacientes que ya estén en tratamiento con alfa-bloqueantes se recomienda suspender el tratamiento antes de la cirugía, pero no se han establecido aún los beneficios y la duración precisa de esta interrupción.

Hipotensión ortostática, síncope. Ante los primeros síntomas (ej: mareo postural), el paciente debe sentarse o acostarse hasta la desaparición de las mismas. No se recomienda en pacientes con hipotensión ortostática.

Fallo en diagnóstico de carcinoma de próstata. Antes de iniciar y durante el tratamiento con silodosina, se debe realizar una exploración mediante tacto rectal, así como una determinación del antígeno prostático específico, para descartar la presencia de carcinoma de próstata.

Eyaculación anormal. La eyaculación retrógrada es la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (23,6%) en ensayos clínicos y durante el uso a largo plazo. Puede afectar temporalmente a la fertilidad masculina. Es reversible al cabo de pocos días tras la interrupción del tratamiento.

En el ensayo IT-CL-0215 el 14% de los pacientes con silodosina comunicaron eyaculación retrógrada frente al 2% con tamsulosina. No se percibió como problemático por la mayoría de pacientes, aunque es la principal causa de abandonos del estudio (3,9%).

Interacciones

No se recomienda el uso concomitante con otros antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa.

Inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir): no se recomienda el uso concomitante.

Inhibidores de la PDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil): En pacientes mayores de 65 años, las pruebas ortostáticas positivas fueron ligeramente más frecuentes durante la administración concomitante de silodosina. Mantener vigilancia.

Antihipertensivos: En el programa de ensayos clínicos no se observó un aumento en la incidencia de hipotensión ortostática

en pacientes tratados con antihipertensivos. No obstante, se debe proceder con precaución cuando se inicie un tratamiento concomitante con antihipertensivos y mantener bajo vigilancia a estos pacientes.

Pacientes en situaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: En los pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl_{cr} >30 a <50 ml/min), iniciar con 4 mg/d. No recomendado en insuficiencia renal grave (Cl_{cr} <30 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática: No es preciso ajustar la dosis en insuficiencia hepática leve o moderada. Dado que no se dispone de datos, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lugar en la terapéutica

La actitud terapéutica en la HBP consiste en la espera vigilante mientras los síntomas sean moderados. Cuando los síntomas son más importantes, los alfa-bloqueantes producen cierto alivio sintomático. Para la elección del principio activo dentro del grupo hay que tener en cuenta la comorbilidad del paciente, ya que la doxazosina, la terazosina y la prazosina bajan la tensión arterial. Los inhibidores de la α -reductasa (finasterida y dutasterida) son menos eficaces en reducir los síntomas que los alfa-bloqueantes. La evidencia de la fitoterapia es escasa. Si los síntomas no se controlan con medicamentos es necesario recurrir a otros procedimientos como termoterapia o cirugía^{5,6}.

La silodosina es otro principio activo que se incorpora al grupo de los alfa-bloqueantes. Presenta una elevada selectividad hacia el sistema urológico sin haber demostrado diferencias de eficacia con otros fármacos de su grupo pero sí una mayor incidencia de alteraciones de la eyaculación.

Presentaciones

UROREC® (Recordati), SILODYX® (Almirall) 4 mg 30 cap (13,92 €), 8 mg 30 cap (27,85 €). Con receta médica.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la silodosina disponible en: <http://www.bit.navarra.es>



INFORMACIÓN:

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

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

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