

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

### INFORME DE EVALUACIÓN SILODOSINA EN LA HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

<b>Principio activo</b>	<b>SILODOSINA</b>
<b>Nombre comercial y presentaciones</b>	<b>UROREC® (Recordati)</b> <b>SILODYX® (Almirall)</b> 4 mg 30 cap (13,92€) 8 mg 30 cap (27,85€)
<b>Grupo terapéutico</b>	<b>G04CA (Bloqueantes <math>\alpha</math>-adrenérgicos)</b>
<b>Condiciones de dispensación</b>	<b>Con receta médica.</b>
<b>Procedimiento de autorización</b>	<b>Centralizado</b>
<b>Fecha de autorización</b>	<b>Marzo 2010</b>
<b>Fecha de comercialización</b>	<b>Septiembre 2010</b>
<b>Fecha de evaluación</b>	<b>Agosto 2010</b>

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS <sup>1</sup>

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

#### MECANISMO DE ACCIÓN <sup>1</sup>

La silodosina es un antagonista de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, altamente selectivo para los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1A}$ , fundamentalmente localizados en la próstata, la base y el cuello de la vejiga, la cápsula y la uretra prostática. El bloqueo de estos receptores 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 a la HBP.

La silodosina presenta una afinidad sustancialmente menor por los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1B}$  que están fundamentalmente localizados en el sistema cardiovascular.

## FARMACOCINÉTICA <sup>1</sup>

### Absorción

La silodosina administrada por vía oral se absorbe bien y su absorción es proporcional a la dosis. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 32%. Los alimentos reducen la  $C_{max}$  alrededor de un 30%, aumentan el  $t_{max}$  aproximadamente 1 hora y tienen poco efecto sobre el área bajo la curva.

### Distribución

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

### Biotransformación

La silodosina se metaboliza extensivamente a través de vías de glucuronidación, alcohol y aldehído deshidrogenasas y oxidación, principalmente CYP3A4. El principal metabolito en plasma, el glucurónido de silodosina, ha mostrado ser activo *in vitro*, tiene una semivida prolongada (aproximadamente 24 horas) y alcanza concentraciones plasmáticas aproximadamente cuatro veces más altas que las de la silodosina. Los datos *in vitro* indican que la silodosina carece de potencial para inhibir o inducir los sistemas enzimáticos del citocromo P<sub>450</sub>.

### Eliminación

La silodosina se elimina principalmente por orina y heces. El aclaramiento corporal es de alrededor de 0,28 l/h/kg. Se excreta principalmente en forma de metabolitos. Las semividas terminales del fármaco y de su glucurónido son de aproximadamente 11 y 18 horas, respectivamente.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN <sup>1</sup>

La dosis recomendada es una cápsula de 8 mg al día, vía oral.

En caso de insuficiencia renal moderada se inicia con 4 mg/día, pudiéndose aumentar a 8 mg/día tras una semana de tratamiento, dependiendo de la respuesta individual del paciente.

## EFICACIA CLÍNICA

El informe de la EMA<sup>2</sup> recoge tres ensayos clínicos Fase III, aleatorizados y doble ciego. Se ha publicado un análisis conjunto de los datos de dos de ellos<sup>3</sup> mientras que el tercero no está publicado. Incluyeron a pacientes con diagnóstico de síntomas del tracto urinario inferior asociado a HPB y una puntuación de IPSS (*Internacional Prostate Symptom Score*)  $\geq 13$ . 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 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.

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 IPSS incluye además una pregunta específica (QoL) para evaluar el impacto de los síntomas urinarios en la calidad de vida. Las respuestas, que las debe dar el paciente por sí mismo, van desde 0 = "encantado" hasta 6 = "fatal".

En todos los ensayos la silodosina se mostró estadísticamente superior a placebo:

**Tabla 1. Ensayos clínicos Fase III.**

	<b>Grupo de tratamiento</b>	<b>Nº de pacientes (ITT)</b>	<b>IPSS Valor basal media ±DE</b>	<b>Cambio respecto al valor basal</b>	<b>Diferencia (IC del 95%) entre silodosina y comparador</b>
SI04009	Silodosina 8 mg/24 h	233	22±5	-6,5	-2,8* (-3,9 a -1,7)
	Placebo	228	21±5	-3,6	
SI04010	Silodosina 8 mg/24 h	233	21±5	-6,3	-2,9* (-4,0 a -1,8)
	Placebo	229	21±5	-3,4	
IT-CL-0215	Silodosina 8mg/24 h	371	19±4	-7,0	-0,3 (-1,0 a 0,4)
	Tamsulosina 0,4 mg/24 h	376	19±4	-6,7	-2,3* (-3,2 a -1,4)
	Placebo	185	19±4	-4,7	

\* p<0,001

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

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.

Además hay un estudio realizado en Japón (KMD-303)<sup>4</sup>, que la EMA considera sólo como apoyo a los datos de farmacodinamia, que comparó silodosina 4 mg/12 h con tamsulosina 0,2 mg/d (la mitad de la dosis recomendada en Europa) y placebo. Incluyó a pacientes con una puntuación de IPSS  $\geq$  8. También se cumplió el criterio de no inferioridad establecido con un margen de 1,0 punto.

No hay estudios comparativos frente a otros alfa-bloqueantes. Las diferencias con placebo son de similar magnitud que las encontradas con otros alfa-bloqueantes<sup>2,5</sup>.

Tras los estudios SI04009, SI04010 y IT-CL-0215, los pacientes podían continuar en una fase abierta de 40 semanas adicionales en tratamiento con silodosina. La eficacia se mantuvo durante este periodo<sup>2</sup>. No obstante, hay que tener en cuenta que el objetivo principal de las fases abiertas de extensión fue la valoración de la seguridad y la valoración de la eficacia fue una variable secundaria.

## SEGURIDAD <sup>1,2</sup>

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.

### Poblaciones especiales

Niños y adolescentes: no se ha evaluado en pacientes de edad inferior a 18 años.

Pacientes de edad avanzada: La exposición a la silodosina y sus metabolitos principales no cambia significativamente con la edad, ni siquiera en los pacientes mayores de 75 años.

Pacientes con insuficiencia renal: En los pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr  $>30$  a  $<50$  ml/min), se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día, que puede aumentarse a 8 mg una vez al día tras una semana de tratamiento, dependiendo de la respuesta individual del paciente. No recomendado en insuficiencia renal grave (Clcr  $<30$  ml/min).

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

### Riesgos

**Síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS):** Se ha observado un IFIS 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 tratamiento 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 ésta 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 estudio 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:**

Bloqueantes alfa: 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, tadalafilo, vardenafilo): En pacientes mayores de 65 años, las pruebas ortostáticas positivas solo fueron ligeramente más frecuentes durante la administración concomitante de silodosina, sin embargo, no se produjeron ortostasis sintomáticas ni mareos. 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.

### **Riesgos potenciales identificados en el plan de gestión que no se incluyen en la ficha técnica**

Reacciones de fotosensibilidad: Deben referirse a ellas en el informe periódico de seguridad.

Uso concomitante con inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa (finasterida, dutasterida). No se ha estudiado.

## **RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO**

**Fármacos comparadores:** alfa-bloqueantes: alfuzosina, tamsulosina, terazosina, doxazosina, prazosina. La eficacia de todos ellos es similar. Puede haber alguna diferencia en efectos adversos, por ejemplo la tamsulosina parece producir menos hipotensión ortostática, pero los datos en este sentido son limitados<sup>5, 6</sup>.

La silodosina sólo se ha comparado con la tamsulosina.

## **EFICACIA**

**Igual o con diferencias marginales.** En el único ensayo clínico donde se compara la eficacia de la silodosina no se han hallado diferencias de relevancia clínica con tamsulosina.

## SEGURIDAD

**Tabla 2. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA**

		SILODOSINA	TAMSULOSINA
RAM MÁS RELEVANTES	Eyacuación anormal	IT-CL-0215: 14,2%	2,1%
	Hipotensión ortostática, síncope	igual	
	IFIS	igual	
TASA DE ABANDONOS	% de abandonos por RAM de los principales ECAs	IT-CL-0215: No hay información	
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (SI/NO)	No procede	
	Ancianos (SI/NO)	NO	NO
	Embarazo (SI/NO)	No procede	
	Lactancia (SI/NO)	No procede	
	Comorbilidad	Insuf. renal moderada y grave Insuf. hepática grave	Igual igual
INTERACCIONES	Impacto sobre la salud (+, ++, +++)	Inhibidores potentes de CYP3A4:++	Igual
		Antihipertensivos:+	Igual
EFFECTO DE CLASE	Si	IFIS Hipotensión ortostática Eyacuación anormal Fallo en diagnóstico de carcinoma de próstata	Igual Igual Menos Igual
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración	Ninguno especial	Igual
PLAN DE RIESGOS	(Si, No)	Si Ver “riesgos”	No

**Semejante.** Su perfil de seguridad es comparable al de otros alfa-bloqueantes, excepto por una mayor incidencia de eyacuación anormal que es reversible.

### PAUTA

**Igual.** Es una vez al día como otros alfa-bloqueantes. La tamsulosina y la alfuzosina de liberación prolongada tampoco requieren aumentar la dosis progresivamente.

## COSTE

Principio activo y dosis	Presentación	PVP (€)	Coste tratamiento-día (€)
Silodosina 8 mg/24 h	Urorec, Silodyx 8 mg 30 cap	27,85	0,93
Tamsulosina 0,4 mg/24 h	Tamsulosina EFG 0,4 mg 30 cap	12,47	0,42
Alfuzosina 10 mg/ 24 h	Alfuzosina EFG 10 mg 30 comp	11,83	0,39
Terazosina 5-10 mg/24 h	Terazosina EFG 5 mg 30 comp	8,10	0,27-0,54
Doxazosina 2-8 mg/ 24 h	Doxazosina EFG 2 mg 28 comp	3,78	0,14
	Doxazosina EFG 4 mg 28 comp	7,56	0,27
	Doxazosina EFG 8 mg 28 comp	13,12	0,47
Prazosina 2 mg/12 h	Minipres 2 mg 60 comp	4,67	0,16

## Superior

### LUGAR EN 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 han mostrado reducirlos. 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  $\alpha$ -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<sup>5, 6</sup>.

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.

### CONCLUSIONES

**Las silodosina es un alfa-bloqueante no mejor que otros pero considerablemente más caro.**

**Frase resumen: Tenemos otros alfa-bloqueantes por menos dinero.**

### CALIFICACIÓN:

#### NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Cataluña, Aragón y Navarra*

#### Bibliografía

- [1] Ficha técnica Urorec. Recordati España, S.L. 2010.
- [2] CHMP Assesment Report. Urorec INM:silodosin. London (UK): European Medicines Agency; 2010 Jan. Procedure No. EMEA/H/C/001092. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
- [3] 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 Jun;181(6):2634-40.
- [4] Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. BJU Int. 2006;98(5):1019-24.
- [5] American Urological Association, Inc. The management of benign prostatic hyperplasia. Baltimore (MD): American Urological Association, Inc.; 2003. Various p. [Consultado 10/8/10]. Disponible en: <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm>.
- [6] Webber R. Benign prostatic hyperplasia. Clin Evid. 2006 Jun(15):1213-26.