



Ebaluazio txosten osoa:
www.osanet.euskadi.net/cevime/eu



Printzipio aktiboa:

SILODOSINA

Prostataren hiperplasia onberaren (PHO) sintomak tratatzeko beste alfablokeatzaile batzuk ditugu, kontrako efektu gutxiago eragiten dutenak eta, gainera, merkeagoak

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

▲ UROREC® (Recordati)

▲ SILODYX® (Amirall)

4 mg 30 kapsula (13,92 €)

8 mg 30 kapsula (27,85 €)

Adierazi beharreko eszipienteeak: Laktosa
Medikamentua emateko baldintzak: Mediku-errezeta
Ebaluazio-data: 2010eko abuztua
Merkaturatze-data: 2010eko iraila
Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Kalifikazioa: **EZ DAKAR HOBEEKUNTZA TERAPEUTIKORIK**

Medikamentu berriak ez dakar abantailarik, baimendua izan den indikaziorako lehendik erabilgarri dauden beste medikamentu batzuekin alderatuta.

PHOren seinaleak eta sintomak tratatzeko baimendutako alfablokeatzaile bat da silodosina, merkatuan eskuragarri dagoen seigarrena.

Egindako entsegu klinikoetan, silodosina plazeboa baino estatistikoki hobea izan zen IPSS (International Prostate Symptom Score) galdetegian, basalarekiko izandako puntuazio-aldaketan. Plazeboarekiko dituen aldeak beste alfablokeatzaileentzat aurkitutakoen antzekoak dira. Silodosinaren eraginkortasuna tamsulosinarekin alderatzen duen azterketa kliniko bakarrean ikusi zen tamsulosina baino gutxiago ez dela silodosina (azterketa hori ez da argitaratu). Ez dago beste alfablokeatzaile batzuekin alderatzen duen azterketarik.

Silodosinaren segurtasun-profila gainerako alfablokeatzaileen parekoa da. Hala ere, egin diren azterketa klinikoetan ikusi denez, eiakulazio atzerakoiaren intzidentzia handiagoa du. Tratamendua utzi ahala, desagertu egiten da sintoma hori.

Silodosinaren tratamenduaren kostua gainerako alfablokeatzaileena baino handiagoa da.

Horregatik guztiagatik, silodosina ez da aurrerakuntza terapeutiko handia PHOren seinaleak eta sintomak tratatzean, beste alfablokeatzaileekin alderatuz gero; izan ere, beste alfablokeatzaileen antzeko eraginkortasuna izateaz gain, maiztasun handiagoz eragiten ditu eiakulazioaren asaldurak, eta kostu handiagoa du tratamenduko.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Kalifikatzeko aukerak:

Ona da egoera konkretuetarako: *

Hobekuntza terapeutiko handia: ***

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik: ●

Hobekuntza terapeutiko apala: **

Ezin da balioetsi: informazio urriegia ?

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^{re} Teresa Santamarta, Luísa Ugedo.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpentsa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariari edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail:cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko eta Nafarroako MBEbek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

ERABILERA ONARTUAK¹

Prostataren hiperplasia onberaren (PHO) seinale eta sintomen tratamendua.

EKINTZA-MEKANISMOA¹

Silodosina hartzaile alfa adrenergikoen antagonista da, α_{1A} hartzaile adrenergikoetarako bereziki selektiboa. Azken horiek prostatan, maskuriaren oinarrian eta lepoan, kapsulan eta uretra prostatikoan daude. Silodosinak ehun horietako muskulu leuna erlaxatzen du; hala, maskuriaren irteera-eremuan erresistentzia murrizten du, muskulu leun detrusorearen uzkurgarritasunari eragin gabe. Horri esker, PHOrekin erlazioatutako biltegitratze- eta huste-sintomak hobetzen dira (sintoma suminkorrek eta buxatzaileak, hurrenez hurren).

POSOLOGIA ETA BOTIKA EMATEKO MODUA¹

Gomendatzen den dosia 8 mg-koa da, egunean behin, ahotik.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻⁵

EMArekin txostenean², III. faseko hiru azterketa kliniko daude jasota, hirurak ausazkoak eta itsu bikoitzekoak. Horietako bitan, plazeboarekin alderatu zen (datuen analisi bateratua egiten duen azterketan argitaratuak³) eta hirugarrenean (IT-CL-0215 entsegua, argitaratu gabea)², tamsulosinarekin alderatu zen. Hiruretan, PHOrekin lotutako beheko traktu urinarioaren sintomak diagnostikatu zitzaizkien pazienteak erabili ziren, IPSS galdetegian >13 puntu zituztenak, hain zuzen ere. Azterketetan, 12 astez tratatu zituzten pazienteak, alderatu beharreko konposatuekin. Horren aurretik, 4 astez plazeboarekin tratatu zituzten, eta plazeboarekin erantzun ona izan zuten pazienteak baztertu egin zituzten. Hau izan zen aztertu zen aldagai nagusia: tratamenduaren 12. astean edo egindako azken behaketan IPSSren puntuazio totalak balio basalarekiko duen aldaketa.

Entsegu guztietan^{2,3}, silodosina (8 mg, 24 orduetik behin) estatistikoki hobea izan zen plazebo baina. IPSSren puntuazioan, silodosinaren eta plazeboaren arteko aldea -2,3 (KT % 95: -3,2tik -1,4ra) eta -2,9 (KT % 95: -4,0tik -1,8ra) artekoa izan zen. IPSS galdetegian, garrantzi kliniko duen plazeboarekiko gutxieneko aldea 2 puntukoa izatea onartu zen. Plazeboarekin alderatuz gero, puntuazioan duen aldea beste alfablokeatzaileentzat aurkitutakoen antzekoa da^{2,5}.

IT-CL-0215 entseguan², 24 orduetik behin 0,4 mg tamsulosina hartzen zuen paziente-taldea ere hartu zen. Silodosinak, tamsulosinarekin alderatuz gero, ez zuen alde estatistikoki esanguratsurik agertu, eta IPSSren puntuazioan -0,3ko aldea behatu zen (KT % 95: -1,0tik 0,4ra). Aurrez definitutako 1,5 puntu baino gutxiagoko tartea ez izateko baldintza bete zen.

Ez dago beste alfablokeatzaile batzuekin alderatzen duen azterketarik.

SEGURTASUNA

Kontrako erreakzioak^{1,2}

Entsegu klinikoetan jakinarazitako kontrako erreakzioen artean, hauek dira harreman kausal arrazoizkoak dutenak:

- **Oso ohikoak (>1/10):** eiakulazio atzerakoa, eiakulaziorik eza.
- **Ohikoak (>1/100tik <1/10era):** zorabioa, hipotentsio ortostatikoa, sudur-kongestioa, beherakoa.
- **Ez oso ohikoak (>1/1.000tik <1/100era):** libidoaren murrizketa, erektzio-disfuntzioa, goragalea, aho-lehortasuna.
- **Maiztasun ezezaguna:** sinkopea, operatzean gertatutako iris eroriaren sindromea.

Arriskuak¹

- **Operatzean gertatutako iris eroriaren sindromea.** Ez da gomendatzen silodosinarekin tratamendua abian jartzea begilaua kentzeko ebakuntza egin behar dioten pazienteetan. Tratamendua jasotzen ari diren pazienteetan, eten egin behar da tratamendu hori ebakuntza egin aurretik, nahiz eta etenaldia egitearen onurak eta etenaldiaren iraupena finkatu gabe egon.
- **Hipotentsio ortostatikoa, sinkopea.** Lehen sintomak agertzean (posturak eragindako zorabioa, adibidez), pazienteak eseri edo etzan egin behar du, sintomak desagertu arte.
- **Prostata-kartzinomaren diagnostikoan huts egitea.** Silodosinarekin tratamendua hasi aurretik, eta tratamenduak irauten duen bitartean, prostata-kartzinomarik ez dagoela egiaztatzea behar da.

- **Ezohiko eiakulazioa.** Eiakulazio atzerakoa da entsegu klinikoetan eta botika luzaroan erabiltzean maiztasun handiarenekin (%23,6) agertzen den kontrako erreakzioa. Tratamendua etetea, itzulgarria da.

IT-CL-0215 azterketan, silodosinarekin tratatutako pazienteen %14k eiakulazio atzerakoa izan zutela jakinarazi zuten; tamsulosinarekin, aldiz, %2k bakarrik. Paziente gehienetan hori arazo gisa hartu ez bazen ere, pazienteek azterketa bertan behera uztearen arrazoi nagusia izan zen (%3,9).

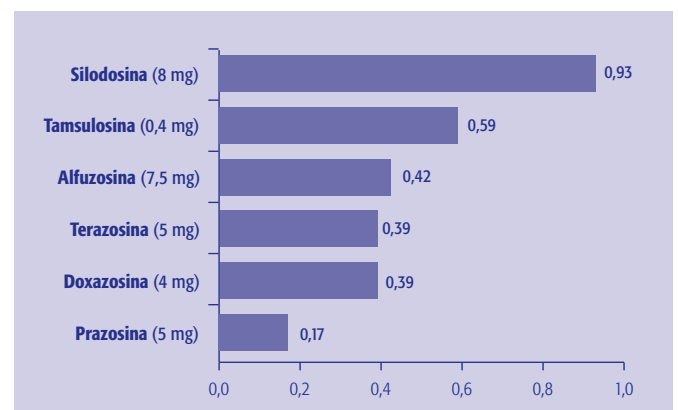
Egoera berezietan erabiltzea¹

- **Giltzurrun-gutxiegitasuna.** Giltzurrunen gutxiegitasun neurrikoan (Clkr >30 eta <50 ml/min artean), hasi 4 mg hartzen eguneko, eta, aste bat igaro ondoren, 8 mg-ra igo eguneko, pazientearen erantzunaren arabera. Ez da gomendatzen giltzurrun-gutxiegitasun larrian (Clkr <30 ml/min).
- **Gibekeko gutxiegitasuna.** Gibekeko gutxiegitasun arinaren edo neurritzkoaren kasuan, ez dago dosia doitu beharrik. Gibekeko gutxiegitasun larriaren kasuan, aldiz, ez da gomendatzen erabiltzea.

Interakzioak¹

- **Alfablokeatzaileak:** ez da gomendatzen aldi berean erabiltzea.
- **CYP3A4ren inhibitzaile sendoak** (ketokonazola, itrakonazola, eritonobirra). Ez da gomendatzen aldi berean erabiltzea.
- **PDE-5aren inhibitzaileak** (sildenafiloa, tadalafiloa, bardenafiloa). 65 urte baino gehiago zuten pazienteetan, proba ortostatiko positiboak apur bat maizago agertu ziren silodosinarekin batera ematean. Zaintzapean izan.
- **Hipertentsioaren kontrakoak.** Entsegu klinikoan programan, hipertentsioaren kontrakoak hartzen zituzten pazienteetan ez zen ikusi igoerarik hipotentsio ortostatikoaren intzidentzian. Hala ere, kontuz ibili behar da tratamendua hipertentsioaren kontrakoekin batera hasten denean, eta paziente horiek zaintzapean izan behar dira.

KOSTUA (€) / DDD



TERAPEUTIKAN DUEN KOKAPENA

Prostataren hiperplasia onberan, sintomak neurritzekoak direnean zaintzapean itxarotea gomendatzen da jarrera terapeutiko gisa. Sintomak larriagoak direnean, alfablokeatzaileek sintoma horiek murriztu egiten dituztela ikusi da. Talde barruko printzipio aktiboa hautatzeko, pazientearen komorbiditatea hartu behar da kontuan, doxazosinak, terazosinak eta prazosinak presio arteriala jaisten baitute. α -erreduktasaren inhibitzaileak (finasterida eta dutasterida) ez dira hain eraginkorrek alfablokeatzaileen sintomak murrizten. Fitoterapiaren eraginaren ebidentzia gutxi dago. Sintomak botiken bidez kontrolatzen ez badira, bestelako prozedura batzuk erabili behar dira; esaterako, termoterapia edo kirurgia^{5,6}.

Silodosina printzipio aktiboa alfablokeatzaileen taldeko kide berria da. Gernu-sistemarekiko hautakortasun handia du. Ez du talde bereko beste botika batzuek baino eraginkortasun handiagoa; bai, ordea, eiakulazioaren asalduren intzidentzia handiagoa.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE SILODOSINA» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/eu>



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Principio activo:

SILODOSINA

Tenemos otros alfa-bloqueantes para los síntomas de la HBP con menos efectos adversos y, además, más baratos.

Nombre comercial y presentaciones:

- ▲ UROREC® (Recordati)
- ▲ SILODYX® (Almirall)
 - 4 mg 30 cápsulas (13,92 €)
 - 8 mg 30 cápsulas (27,85 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa
Condiciones de dispensación: Receta médica
Fecha de evaluación: Agosto 2010
Fecha de comercialización: Septiembre 2010
Procedimiento de autorización: Reconocimiento mutuo

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE
TERAPEUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

La silodosina es el sexto alfa-bloqueante disponible en el mercado autorizado para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata (HBP).

En los ensayos clínicos realizados, la silodosina se mostró estadísticamente superior a placebo en el cambio de la puntuación en el IPSS (International Prostate Symptom Score) respecto al basal. Las diferencias con placebo son de similar magnitud que las encontradas para otros alfa-bloqueantes. En el único ensayo clínico, no publicado, donde se compara la eficacia de la silodosina vs. la tamsulosina, resultó ser no inferior. No hay estudios comparativos frente a otros alfa-bloqueantes.

El perfil de seguridad de la silodosina es comparable al de otros alfa-bloqueantes. No obstante, en los ensayos clínicos realizados, presenta una mayor incidencia de eyaculación retrógrada, que es reversible una vez retirado el tratamiento.

El coste/tratamiento de la silodosina es considerablemente superior al del resto de los alfa-bloqueantes.

Por todo ello, la silodosina no supone un avance terapéutico en el tratamiento de los signos y síntomas de la HBP respecto a otros alfa-bloqueantes ya que presenta una eficacia similar con una mayor frecuencia de alteraciones de la eyaculación y a un mayor coste/tratamiento.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación: Impotante mejora terapéutica: *** Modesta mejora terapéutica: **
Aporta en situaciones concretas: ★ No supone un avance terapéutico: ● No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

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

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La silodosina es un 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. Esto genera una mejoría de los síntomas de almacenamiento (irritativos) y de vaciado (obstructivos) asociados a la HBP.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es 8 mg/día, vía oral.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁵

El informe de la EMA² recoge tres ensayos clínicos fase III, aleatorizados, y doble ciego, dos de ellos frente a placebo (publicados en un estudio en el que se realiza un análisis conjunto de los datos³) y el tercero, no publicado (ensayo IT-CL-0215²), que incluye, además, una rama frente a tamsulosina. Todos incluyeron a pacientes con diagnóstico de síntomas del tracto urinario inferior asociado a HPB y una puntuación del cuestionario IPSS ≥ 13 . La duración de los estudios fue de 12 semanas de tratamiento con los comparadores, precedidas de 4 semanas de tratamiento con placebo, para posteriormente excluir a los pacientes que obtuvieron buena respuesta con placebo. 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^{2,3}, la silodosina 8 mg/24 h se mostró estadísticamente superior a placebo. La diferencia en la puntuación del IPSS entre la silodosina y el placebo en los estudios estuvo comprendida entre -2,3 (IC95%: -3,2 a -1,4) y -2,9 (IC95%: -4,0 a -1,8). La mínima diferencia de relevancia clínica frente a placebo en el cuestionario IPSS se consideró 2 puntos. Las diferencias con placebo son de similar magnitud que las encontradas para otros alfa-bloqueantes^{2,5}.

En el ensayo IT-CL-0215², que incluyó un grupo tratado con tamsulosina 0,4 mg/24 h, la comparación de silodosina frente a tamsulosina no mostró diferencias estadísticamente significativas, observándose una diferencia en la puntuación del IPSS de -0,3 (IC95%: -1,0 a 0,4). Se cumplió el margen de no inferioridad predefinido de 1,5 puntos.

No se dispone de estudios comparativos frente a otros alfa-bloqueantes.

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,2}

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos para los 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.

Riesgos¹

- **Síndrome de iris flácido intraoperatorio:** no se recomienda iniciar un tratamiento con silodosina en pacientes programados para una cirugía de cataratas. En aquellos pacientes que ya estén en tratamiento 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 los mismos.
- **Fallo en el diagnóstico de carcinoma de próstata:** antes de iniciar y durante el tratamiento con silodosina, 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. Es reversible 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. Si bien no se percibió como problemático por la mayoría de pacientes, fue la principal causa de abandonos del estudio (3,9%).

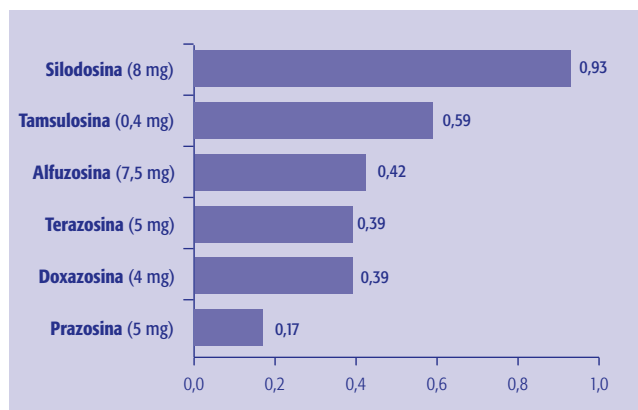
Utilización en situaciones especiales¹

- **Insuficiencia renal:** en insuficiencia renal moderada (Clcr > 30 a < 50 ml/min), iniciar con 4 mg/día y aumentar a 8 mg/día tras una semana de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. No recomendado en insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min).
- **Insuficiencia hepática:** no es preciso ajustar la dosis en insuficiencia hepática leve o moderada. En insuficiencia hepática grave no se recomienda su uso.

Interacciones¹

- **Bloqueantes alfa:** no se recomienda el uso concomitante.
- **Inhibidores potentes del CYP3A4** (ketoconazol, itraconazol, ritonavir): no se recomienda el uso concomitante.
- **Inhibidores de la PDE-5** (sildenafil, tadalafil, vardenafil): en mayores de 65 años, las pruebas ortostáticas positivas solo 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.

COSTE (€) / DDD



LUGAR EN TERAPÉUTICA

La actitud terapéutica en la hiperplasia benigna de próstata 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 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.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE SILODOSINA en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>