

Silodosine G04CA04, maart 2018

Indicatie

Benigne prostaathyperplasie (BPH).

Standpunt Ephor

Silodosine wordt door Ephor geadviseerd voor de behandeling van symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH) vergelijkbaar met andere alfablokkers. De klinische relevantie van het effect is beperkt.

Silodosine is geregistreerd voor de behandeling van de tekenen en symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH) bij volwassen mannen.(1) Silodosine is sinds 2010 internationaal in de handel..

Silodosine is een selectieve alfa-1-blokker en in hoge mate selectief voor subtypereceptor alfa-1a, waardoor relaxatie van de gladde spieren van de prostaat en de hals van de urineblaas ontstaat. De weerstand bij de uitgang van de blaas neemt hierdoor af, zonder dat de contractiliteit van het gladde spierweefsel van de detrusor wordt beïnvloed. De mictiesymptomen verbeteren hierdoor.(2)

Ervaring: Silodosine is in RCTs bij een onbekend aantal ouderen bestudeerd. De resultaten zijn niet apart beschreven.

Effectiviteit:

BPH: van silodosine zijn geen studieresultaten van patiënten >65 jaar apart beschreven. Bij 381 mannen >50 jaar (168 mannen van 65-74 jaar en 55 mannen ≥75 jaar) was er een significant afname in totale Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS) ten opzichte van baseline voor silodosine (8 mg) (-2,3 95%BI -3,2;-1,4) in vergelijking met placebo (p<0,001). Silodosine reduceerde significant nycturie in vergelijking met placebo (-0,9 versus -0,7, p=0,013). De kwaliteit van leven verbeterde zowel bij het gebruik van silodosine (-1,1) als placebo (-0,8). Silodosine was vergelijkbaar met tamsulosine in deze studie.(3)

Bij mannen met gemiddelde leeftijd 65 jaar verbeterde silodosine (8 mg) vergeleken met placebo nycturie (53% versus 43%, p< 0,0001). Verslechtering van nycturie trad minder op bij silodosine in vergelijking met placebo (9% versus 14%, p<0001).(4)

In een dubbel blinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie bij mannen (gemiddelde leeftijd 65 jaar) verbeterde het gebruik van silodosine (8 mg, n=175) de Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS) significant (p<0,001)(-8,3) in vergelijking met placebo (-5,3).(5)

Bijwerkingen:

Bij ouderen zijn het optreden van (orthostatische)hypotensie en duizeligheid van belang, dit kan het valrisico verhogen. Het afnemen of het ontbreken van ejaculatie is een veel voorkomende bijwerking. Dit is reversibel na het stoppen met silodosine. Het "Intra-operatieve Floppy Iris Syndrome" (IFIS) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij het gebruik van alfa-1-blokkers.(2)

Interactiepotentieel: klein met <5 geneesmiddelen (groepen).

Farmacokinetiek: geen studies bij ouderen.

Dosering: Dosisaanpassing op grond van leeftijd is niet nodig, maar wel bij een matig nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30–50 ml/min): begin dosering 4 mg 1×/dag.

Gebruiksgemak: De capsules mogen niet worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

65-74 jaar: 168 mannen

≥75 jaar: 55 mannen

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?

65-74 jaar: 3.280 mannen en 37 vrouwen.

≥ 75 jaar: 3.753 mannen en 60 vrouwen.

Silodosine is niet geregistreerd voor essentiële hypertensie.

Effectiviteit

Van silodosine zijn geen studieresultaten van patiënten >65 jaar apart beschreven. In een dubbelblinde, placebogecontroleerde parallel studie werd bij mannen >50 jaar (168 mannen van 65-74 jaar en 55 mannen ≥75 jaar) het gebruik van silodosine (8 mg/dag, n=381) of tamsulosine (0,4 mg/dag, n=384) vergeleken met placebo (n=190) gedurende 12 weken. Het verschil ten opzichte van de baseline voor de IPSS score totaal was voor silodosine (-2,3 95%BI -3,2;-1,4) en tamsulosine (-2,0 95%BI -2,9;-1,1) significant afgenomen in vergelijking met placebo (p<0,001). Silodosine reduceerde significant nycturie in vergelijking met placebo (-0,9 versus -0,7, p=0,013). De kwaliteit van leven verbeterde bij het gebruik van silodosine (-1,1), tamsulosine (-1,1) en placebo (-0,8).(3)

In een gepoolde analyse van 3 gerandomiseerde fase-III studies is bij mannen ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd: 65 jaar, geen aparte gegevens over mannen >65 jaar) het gebruik van silodosine (8 mg/dag n=837) vergeleken met placebo (n=642). Verbetering van nycturie trad op bij het gebruik van silodosine in vergelijking met placebo (53% versus 43%, p< 0,0001). Verslechtering van nycturie trad minder op bij silodosine in vergelijking met placebo (9% versus 14%, p<0001).(4)

In een dubbel blinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie werd bij 457 mannen (gemiddelde leeftijd 65 jaar, geen aparte gegevens over mannen >65 jaar) het gebruik van silodosine (8 mg, n=175), tamsulosine (0,2 mg, n=192) en placebo (n=89) gedurende 12 weken onderzocht. De veranderingen in totale Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS) was voor silodosine (-8,3) in vergelijking met placebo significant (p<0,001) en voor tamsulosine in vergelijking met placebo niet significant (-6,8) verbeterd. De verbetering in IPPS bij placebo was -5,3.(5)

Andere studies zijn van onvoldoende kwaliteit om conclusies over de effectiviteit te trekken(6,7)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De tijd tot effect wordt binnen 12 weken bereikt.(3)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

De meest voorkomende bijwerking bij silodosine (8 mg: 14-18%) is het afnemen of het ontbreken van ejaculatie, dit was significant verschillend in vergelijking met tamsulosine (0,4 mg: 2%) en placebo (1%).(3,7) Hoofdpijn kwam iets vaker voor bij het gebruik van tamsulosine (0,4 mg: 6%) in vergelijking met de silodosine (8 mg: 3%), maar trad ook op bij de placebogroep (4%).(3) Daarnaast traden bijwerkingen op zoals duizeligheid (1,9%), erectiele disfunctie (1,5%) of diarree (1,3%). Hypotensie trad bij 0,7% van de patiënten op.(7)

Vaak (1-10%) treden (orthostatische)hypotensie en duizeligheid op, dit kan het valrisico bij ouderen verhogen.(1,2) Het "Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom" (IFIS) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij het gebruik van alfa-1-blokkers.(2)

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

Nee.

Duizeligheid

Duizeligheid kan vaak (1-10%) optreden.

Valneiging en/of motorische functie

Vaak (1-10%) treden ook (orthostatische)hypotensie en duizeligheid op, dit kan het valrisico bij ouderen verhogen.

Sedatieve effecten

Nee.

Orthostatische effecten

Vaak (1-10%) kan (orthostatische)hypotensie optreden.

Invloed op voedselinname

Misselijkheid en droge mond komt soms (0,1-1%) voor.

Hemostase

Nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Palpitaties treden zelden (0,01-0,1%) op.

Cognitie

Syncope en verminderde bewustzijn treden zelden (0,01-0,1%) op.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Bij ouderen zijn het optreden van (orthostatische)hypotensie en duizeligheid van belang, dit kan het valrisico verhogen. Het afnemen of het ontbreken van ejaculatie is een veel voorkomende bijwerking. Deze bijwerking is reversibel na het stoppen met silodosine. Het "Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom" (IFIS) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij het gebruik van alfa-1-blokkers.(2)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Silodosine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, voornamelijk via CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir of ciclosporine) wordt niet aanbevolen.(1) Silodosine is ook een substraat voor P-glycoproteïne. De invloed op digoxine vereist echter geen dosisaanpassing. Gelijktijdig gebruik met andere alfablokkers wordt niet aanbevolen. Bij het gelijktijdig gebruik met antihypertensiva wordt aanbevolen om voorzichtig te zijn en patiënten op bijwerkingen te controleren. Het interactiepotentieel is klein: klinisch relevante interacties met <5 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Bij patiënten met orthostatische hypotensie wordt silodosine niet aanbevolen. Bij coronair lijden kan een snelle of te uitgesproken bloeddrukdaling angineuze klachten verergeren en moet de behandeling worden gestopt.

Het intra-operatief 'floppy iris'-syndroom (IFIS) kan optreden, silodosine mag niet worden gebruikt wanneer een cataractchirurgie is gepland; de behandeling 1-2 weken voorafgaand aan cataractchirurgie staken.

Farmacokinetiek

Silodosine wordt voornamelijk door UGT2B7, alcoholdehydrogenase en CYP3A4 gemetaboliseerd tot onder andere een actieve metaboliet (silodosine-glucuronide). Silodosine wordt voor 55% met de feces en 34% met de urine als metabolieten geëlimineerd.(1)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet bekend.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet bekend.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee, de absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 32%.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

8 mg 1x/dag.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30–50 ml/min): begindosering 4 mg (=1 capsule) 1x/dag. Na één week indien nodig verhogen tot 8 mg 1x/dag.

Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring \leq 30 ml/min) wordt silodosine niet aanbevolen.(1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens is silodosine niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

De capsules eenmaal daags met voedsel innemen, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. De capsule in zijn geheel inslikken, bij voorkeur met een glas water. De capsule mag niet worden fijngemalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter

Voor oudere patiënten is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk. Blootstelling aan silodosine en de belangrijkste metabolieten ervan verandert niet significant met de leeftijd, zelfs niet bij patiënten ouder dan 75 jaar.(1)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

De meest voorkomende bijwerking is een verminderde ejaculatie. Dit effect verdwijnt na het stoppen van de behandeling met silodosine.

Het staken van de behandeling met een α 1-blokker 1-2 weken voorafgaand aan cataractchirurgie wordt aanbevolen, maar het voordeel en de duur van het stoppen met de behandeling voorafgaand aan cataractchirurgie zijn nog niet onderzocht.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) Silodosine

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DO_MAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,105962

2. Farmacotherapeutisch Kompas: Silodosine

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/silodosine>

3. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E; European Silodosin Study Group. 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.* 2011 Mar;59(3):342-52.

4. Eisenhardt A, Schneider T, Cruz F, Oelke M. Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. *World J Urol.* 2014 Oct;32(5):1119-25.

5. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new α 1A-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 Nov;98(5):1019-24

6. Kim YW, Park J, Chung H, Kim HW, Kim HJ, Jung JH, Kim WT. The Effectiveness of Silodosin for Nocturnal Polyuria in Elderly Men With Benign Prostatic Hyperplasia: A Multicenter Study. *Int Neurourol J.* 2015 Sep;19(3):190-6.

7. Montorsi F, Gandaglia G, Chapple C, Cruz F, Desgrandchamps F, Llorente C.

Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: A European phase IV clinical study (SiRE study). *Int J Urol.* 2016 Jul;23(7):572-9