

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

##### Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En los ensayos clínicos en EE.UU., 897 pacientes con BPH fueron expuestos a 8 mg diarios de silodosina. Esto incluye 486 pacientes expuestos durante 6 meses y 168 pacientes expuestos durante 1 año. La población fue de 44 a 87 años de edad, y predominantemente de raza Caucásica. De estos pacientes, el 42,8% tenía 65 años de edad o más y el 10,7% tenían 75 años de edad o más.

En ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo de 12 semanas, 466 pacientes fueron administrados con silodosina y 457 pacientes fueron administrados con placebo. Se reportó por lo menos una reacción adversa emergente del tratamiento por el 55,2% de los pacientes tratados con silodosina (36,8% para los pacientes tratados con placebo). La mayoría (72,1%) de las reacciones adversas de los pacientes tratados silodosina (59,8% para los pacientes tratados con placebo) fueron calificadas por el investigador como leves. Un total de 6,4% de los pacientes tratados silodosina (2,2% para los pacientes tratados con placebo) discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa (emergente del tratamiento), siendo la eyaculación retrógrada la reacción más común (2,8%) para los pacientes tratados con silodosina. La eyaculación retrógrada es reversible al discontinuar el tratamiento.

##### Reacciones adversas observadas en por lo menos 2% de los pacientes:

La incidencia de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se enumeran en la tabla a continuación surgen de dos estudios de 12 semanas, multicéntrico, doble ciego, controlados con placebo en estudios clínicos de silodosina diaria de 8 mg en pacientes con HBP. Las reacciones adversas que se produjeron en al menos 2% de los pacientes tratados con silodosina y más frecuentemente que con placebo, se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1: Reacciones Adversas Observadas en ≥ 2% de los Pacientes en Ensayos Clínicos controlados con placebo de 12 semanas.**

| Reacciones Adversas     | Silodosina<br>N = 466<br>n (%) | Placebo<br>N = 457<br>n (%) |
|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Eyaculación Retrógrada  | 131 (28,1)                     | 4 (0,9)                     |
| Mareo                   | 15 (3,2)                       | 5 (1,1)                     |
| Diarrea                 | 12 (2,6)                       | 6 (1,3)                     |
| Hipotensión Ortostática | 12 (2,6)                       | 7 (1,5)                     |
| Cefalea                 | 11 (2,4)                       | 4 (0,9)                     |
| Nasofaringitis          | 11 (2,4)                       | 10 (2,2)                    |
| Congestión Nasal        | 10 (2,1)                       | 1 (0,2)                     |

En los dos ensayos clínicos de 12 semanas, controlados con placebo, los siguientes eventos adversos fueron reportados entre el 1% y 2% de los pacientes que recibieron silodosina y se produjeron con más frecuencia que

con placebo: insomnio, aumento de APE, sinusitis, dolor abdominal, astenia, y rinorrea. Se reportaron uno caso de síncope en pacientes que toman prazosina de manera concomitante y un caso de priapismo en el grupo de tratamiento con silodosina.

Se reportó un caso de síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS) en un estudio de seguridad de 9 meses de etiqueta abierta de silodosina.

##### Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de silodosina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia de las mismas o establecer una relación causal a la exposición del fármaco:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *erupción tóxica en la piel, púrpura*.  
Trastornos hepatobiliares: *ictericia, función hepática deteriorada asociada con valores de transaminasa elevados*.

#### 5. COMO CONSERVAR SILOFLUX

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

#### 6. MÁS INFORMACIÓN

##### Qué contiene Siloflux:

El principio activo es Silodosina

Los demás componentes son:

Almidón Pregelatinizado

Lauril Sulfato de Sodio

Estearato de Magnesio

Manitol

##### Aspecto de Siloflux y contenido del envase

##### Presentaciones:

Envases conteniendo 30 cápsulas duras.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 57.434

Directora Técnica: M. Gabriela Palma, Farmacéutica.



Laboratorios PANALAB S.A. ARGENTINA  
Famatina 3415 (C14371OK) Ciudad Autónoma  
de Buenos Aires 0800-222-2666

## INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Siloflux® Silodosina 8 mg

Cápsulas Duras

#### Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto

- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo
- Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otros. Puede dañarlos, aún si sus síntomas son iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos secundarios empeora, o si apareciera cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

#### En este prospecto:

1. Qué es SILOFLUX y para qué se usa
2. Antes de usar SILOFLUX
3. Cómo usar SILOFLUX
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo conservar SILOFLUX
6. Más información

#### 1. QUÉ ES SILOFLUX Y PARA QUÉ SE USA

Silodosina es un antagonista selectivo del receptor alfa-1 adrenérgico

#### 2. ANTES DE USAR SILOFLUX

##### No tome Siloflux en los siguientes casos:

Insuficiencia renal grave (CCr <30 ml/min)

Insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh ≥ 10)

Administración concomitante con inhibidores potentes del Citocromo P450 3A4 (ej. ketoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir)

##### Tenga especial cuidado con Siloflux:

###### Efectos Ortostáticos

Hipotensión postural con o sin síntomas (ej. mareos) puede desarrollarse al iniciar el tratamiento con silodosina. Al igual que con otros alfa-bloqueantes, existe la posibilidad de síncope. Se debe advertir a los pacientes acerca de manejar, operar maquinarias o realizar tareas peligrosas al iniciar el tratamiento.

###### Insuficiencia Renal

Se debe reducir la dosis de silodosina a 4 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada. Se debe tener precaución y controlar a tales pacientes en cuanto a los eventos adversos.

Silodosina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

###### Insuficiencia Hepática

Silodosina no ha sido probado en pacientes con insuficiencia hepática grave y por lo tanto, no debe indicarse a estos pacientes.

© 2017

7460-1 MA001348-4

#### *Interacciones Farmacológicas Farmacocinéticas*

El uso concomitante de ketoconazol u otro inhibidor potente de la CYP3A4 (ej. itraconazol, claritromicina, ritonavir) es por lo tanto contraindicado.

#### *Interacciones Farmacológicas Farmacodinámicas*

Las interacciones farmacodinámicas entre silodosina y otros alfa-bloqueantes no han sido determinadas. Sin embargo, las interacciones pueden esperarse, y silodosina no debería usarse en combinación con otros alfa-bloqueantes.

Se debe tener precaución durante el uso concomitante con antihipertensivos y controlar a los pacientes en cuanto a posibles eventos adversos.

También se recomienda precaución cuando se co-administran agentes alfa-bloqueantes adrenérgicos incluyendo silodosina con inhibidores de la PDE5. Los alfa-bloqueantes adrenérgicos y los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que puede reducir la presión arterial. El uso concomitante de estos dos fármacos pueden potencialmente causar hipotensión sintomática.

#### *Carcinoma de Próstata*

El carcinoma de próstata y BPH causan muchos de los mismos síntomas. Estas dos enfermedades coexisten frecuentemente. Por lo tanto, los pacientes que creen tener BPH deben ser examinados antes de iniciar el tratamiento con silodosina para descartar la presencia de carcinoma de próstata.

#### *Síndrome de Iris Flácido Interoperatorio*

Se observó Síndrome de Iris Flácido Interoperatorio durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con alfa-bloqueantes. Esta variante del síndrome de pupila pequeña se caracteriza por la combinación de un iris flácido que se hincha en respuesta a corrientes de irrigación intraoperatoria; miosis progresiva interoperatoria a pesar de la dilación preoperatoria con fármacos midriáticos estándar; y potencial prolapso del iris hacia las incisiones de facoemulsificación. Se debe decir a los pacientes con cirugías de cataratas programadas que deben informar a sus oftalmólogos que están tomando silodosina.

#### *Interacciones de Prueba de Laboratorio*

No se observaron interacciones de prueba de laboratorio durante las evaluaciones clínicas. El tratamiento con silodosina has 52 semanas no presentó un efecto significativo en el antígeno prostático específico (APE).

#### **Uso en niños:**

Silodosina no está indicado para uso en pacientes pediátricos. No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

#### **Uso de otros medicamentos:**

##### Inhibidores moderados y fuertes de la CYP3A4

En un estudio clínico de inhibición del metabolismo, se observó un aumento de 3,8 veces en las concentraciones plasmáticas máximas silodosina y un aumento de 3,2 veces en la exposición a la silodosina con la administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol 400 mg. El uso de inhibidores potentes de CYP3A4 como itraconazol o ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de silodosina. La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 y silodosina está contraindicado.

No se evaluó el efecto de los inhibidores moderados del CYP3A4 sobre la

farmacocinética de la silodosina. La administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem, eritromicina, verapamilo) puede aumentar la concentración de silodosina. Se debe tener precaución y controlar a pacientes en cuanto a eventos adversos con se co-administra silodosina con inhibidores moderados de CYP3A4.

##### Inhibidores fuertes de la glicoproteína P (P-gp)

Estudios *in vitro* indicaron que silodosina es un sustrato P-gp. Ketoconazol, un inhibidor de la CYP3A4 que también inhibe la P-gp, causó un aumento significativo de la exposición a la silodosina. La inhibición de la P-gp puede conducir a una concentración elevada de la silodosina. Por lo tanto, silodosina no se recomienda en pacientes que toman inhibidores potentes de la P-gp como la ciclosporina.

##### Alfa-bloqueantes

Las interacciones farmacodinámicas entre la silodosina y otros alfa-bloqueantes no han sido determinadas. Sin embargo, se pueden esperar interacciones y no debería usarse en combinación con otro alfa-bloqueantes.

##### Digoxina

El efecto de la co-administración de silodosina y digoxina 0,25 mg/día durante 7 días fue evaluado en un ensayo clínico en 16 hombres sanos entre 18 y 45 años de edad. La administración concomitante de silodosina y digoxina no alteró significativa la farmacocinética en estado estacionario de la digoxina. No se requirió ajuste de dosis.

##### Inhibidores de la PDE5

La administración concomitante de silodosina con una dosis única de 100 mg de sildenafil o tadalafil 20 mg fue evaluada en un estudio clínico controlado con placebo que incluyó a 24 sujetos sanos de sexo masculino entre 45 y 78 años de edad. Los signos vitales ortostáticos fueron controlados en el período de 12 horas tras la administración concomitante. Durante este período, el número total de resultados positivos en la prueba ortostática fue mayor en el grupo administrado con silodosina más un inhibidor de la PDE5 comparado con silodosina solo. No se reportaron eventos de ortostasis sintomática o mareos en los pacientes tratados con silodosina con un inhibidor de la PDE5.

Otro Tratamiento Farmacológico Concomitante

##### Antihipertensivos

Las interacciones farmacodinámicas entre la silodosina y los antihipertensivos no han sido rigurosamente investigadas en un estudio clínico. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes en estudios clínicos recibieron medicamentos antihipertensivos de manera concomitante con silodosina. La incidencia de mareos e hipotensión ortostática en estos pacientes fue superior que en la población general administrada con silodosina (4,6% versus 3,8% y 3,4% frente al 3,2%, respectivamente). Se debe tener precaución durante el uso concomitante con antihipertensivos y controlar a los pacientes en cuanto a posibles eventos adversos.

##### Interacciones metabólicas

Los datos *in vitro* indican que silodosina no tiene el potencial de inhibir o inducir sistemas enzimáticos del citocromo P450.

#### *Interacciones Alimenticias*

El efecto de una comida grasa moderada, moderada en calorías en la farmacocinética de la silodosina fue variable y la disminución concentración plasmática máxima de la silodosina ( $C_{max}$ ) en aproximadamente un 18 - 43% y la exposición (AUC) a los 4 - 49% a través de tres estudios diferentes. Se debe instruir a los pacientes a tomar la silodosina con una comida para reducir el riesgo de efectos adversos.

#### **Uso de Siloflux con alimentos y bebidas:**

##### Interacciones Alimenticias

El efecto de una comida grasa moderada, moderada en calorías en la farmacocinética de la silodosina fue variable y la disminución concentración plasmática máxima de la silodosina ( $C_{max}$ ) en aproximadamente un 18 - 43% y la exposición (AUC) a los 4 - 49% a través de tres estudios diferentes. Se debe instruir a los pacientes a tomar la silodosina con una comida para reducir el riesgo de efectos adversos.

#### **Embarazo y lactancia:**

Embarazo Categoría B. Silodosina no está indicado para uso en mujeres.

Un estudio del embrión/feto en conejos mostraron una disminución del peso corporal de la madre a 200 mg/kg/día (aproximadamente 13 a 25 veces la exposición máxima recomendada en humanos o MRHE de la silodosina a través de AUC). No se observó una teratogenicidad estadísticamente significativa a esta dosis.

La silodosina no fue teratogénica cuando se administró a ratas preñadas durante la organogénesis a 1000 mg/kg/día (se estima que es aproximadamente 20 veces la MRHE). No se observaron efectos maternos o fetales a esta dosis. Ratas y conejos no producen silodosina glucuronizada, que se encuentra presente en el suero humano en aproximadamente 4 veces el nivel de circulación de la silodosina y que tiene una actividad farmacológica similar a la silodosina.

No se observaron efectos sobre el desarrollo físico o de comportamiento de las crías cuando las ratas fueron tratadas durante el embarazo y la lactancia de hasta 300 mg/kg/día.

#### **Conducir un vehículo y usar maquinarias:**

Se debe advertir a los pacientes acerca de manejar, operar maquinarias o realizar tareas peligrosas al iniciar el tratamiento por posibles Efectos Ortostáticos. Puede desarrollarse al iniciar el tratamiento con Silodosina Hipotensión postural con o sin síntomas (ej. mareos), al igual que con otros alfa-bloqueantes, existe la posibilidad de síncope.

### **3. COMO USAR SILOFLUX**

La dosis recomendada es 8 mg por vía oral una vez al día con una comida.

Ajuste de Dosis y Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal: silodosina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (CCr <30 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (CCr 30-50 ml/min), se debe reducir la dosis a 4 mg una vez al día con una comida. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CCr 50-80 ml/min) Insuficiencia hepática: silodosina ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh  $\geq 10$ ) y por lo tanto está contraindicado en estos pacientes. No se requiere un ajuste de dosis con insuficiencia hepática leve o moderada.