

# Petrium®

## Silodosina 4 mg

## Silodosina 8 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta  
INDUSTRIA ARGENTINA

### FÓRMULA

**Petrium® 4 mg:** cada cápsula dura contiene: Silodosina 4 mg. Excipientes: gelatina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, manitol.

**Petrium® 8 mg:** cada cápsula dura contiene: Silodosina 8 mg. Excipientes: gelatina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, almidón pregelatinizado, lauril sulfato de sodio, manitol.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente bloqueante de los receptores alfa-1 adrenérgicos. Agente para el tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna.

Código ATC G04CA04.

### INDICACIONES

Indicado para el tratamiento de los signos y síntomas urinarios asociados a la hiperplasia prostática benigna (HPB).

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Acción farmacológica

Silodosina es un antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos postsinápticos alfa 1, localizados en próstata, vejiga (base y cuello vesical), cápsula prostática, y uretra prostática. El bloqueo de estos receptores alfa 1 produce la relajación de las fibras musculares lisas de estos tejidos, produciendo una mejoría en el flujo urinario y reducción de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna. Investigaciones *In vitro* demostraron que la Silodosina tiene alta afinidad por el receptor alfa adrenérgico subtipo 1A.

#### Farmacocinética

La farmacocinética de Silodosina fue evaluada en hombres adultos en dosis de 0,1 mg a 24 mg/día, presentando una cinética lineal en todo el rango de dosis.

**Absorción:** tras la administración oral de 8 mg/día de Silodosina el tiempo en alcanzar el pico de concentración sérica es de 2,6 hs ( $\pm 0,9$  hs). La biodisponibilidad absoluta es de aprox. 32%, la comida (moderadamente grasa) decrece la concentración pico entre 18 y 43% y el ABC entre 4 y 49%. No ha sido evaluado el efecto de Silodosina con una comida con alto contenido graso e hipercalórica.

**Distribución:** la Silodosina tiene un volumen de distribución de 49,5 L, y se une a proteínas en un 97%.

**Metabolismo:** tiene una extensa metabolización hepática, formando dos metabolitos principales, el principal de ellos (KMD 3213) es un conjugado glucurónico, que presenta actividad *In vitro* y tiene una vida media más prolongada (24 hs), alcanzando un ABC 4 veces mayor a la droga madre. La administración con inhibidores del UGT2B7 como probenecid, ácido valproico o flucanazol, podrían incrementar la exposición a Silodosina. Otro de los principales metabolitos (KMD 3293) es inactivo.

**Excreción:** sería mayoritariamente por heces (54,9%) y también por vía urinaria (33,5%). Luego de la administración endovenosa de Silodosina el clearance plasmático total fue aproximadamente de 10 L/hora. La vida media de eliminación es de 13,3 $\pm$ 8,07 hs para la droga madre y 24 hs para el metabolito activo.

#### Farmacodinamia

**Efectos ortostáticos:** se realizó una evaluación de los efectos ortostáticos de Silodosina, evaluando el efecto entre las 2 y las 6 hs post administración del activo

luego de que el paciente estuviera en posición supina (acostado boca arriba) por 5 minutos se le solicitó que se pusiera de pie. Al paciente parado se le tomó la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca al primer minuto y al tercer minuto luego de haberse incorporado. Se definió como resultado positivo a la disminución de más de 30 mmHg en la presión arterial sistólica o más de 20 mmHg en la presión diastólica o una disminución mayor a 20 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca. Al primer minuto de haberse incorporado el 1,3% de los pacientes tratados con Silodosina presentaron respuesta ortostática positiva, mientras que el 0,4% de los tratados con placebo; al tercer minuto luego de haberse puesto de pie el 1,9% de los tratados con Silodosina presentaron esta respuesta, mientras que el 0,4% de los tratados con placebo tuvieron respuesta ortostática.

**Efectos electrocardiográficos:** se evaluó el efecto de Silodosina en el intervalo QT en un estudio doble ciego, randomizado, comparado con moxifloxacina (control activo) no encontrándose incremento en QT con el bloqueante alfaadrenérgico, mientras sí lo hizo el control. En la experiencia post-comercialización no hubo reportes de torsión de puntos.

**Evidencia clínica:** estudios clínicos multicéntricos de 12 semanas de duración, randomizados, doble ciego, comparados con placebo, llevados a cabo con Silodosina 8 mg/día evaluaron el Puntaje Internacional de síntomas prostáticos que considera tanto síntomas irritativos (frecuencia, urgencia, nocturia) como obstructivos (vaciamiento incompleto, intermitencia, chorro débil, etc.). También se valoró el flujo urinario máximo como objetivo secundario. Estos mostraron que la mejoría sintomática comienza a partir del 3,5 día de tratamiento, donde se evidencia una tendencia a una mejoría superior con Silodosina a la lograda con placebo. Al fin de las 12 semanas de tratamiento la mejoría sintomática con Silodosina fue significativamente superior. El flujo urinario máximo se incrementa desde el primer día de tratamiento con Silodosina (evaluado entre las 2 y las 6 hs de administrada) y siempre es superior al observado en el grupo tratado con placebo. A las 12 semanas esta diferencia en el flujo alcanza significancia estadística.

### POSOLÓGIA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis sugerida es de 8 mg por vía oral, por día, con la comida. Puede utilizarse 2 cápsulas de Petrium® 4 mg con la comida, o bien 1 cápsula de Petrium® 8 mg. Pacientes con dificultad para tragar cápsulas podrían arribar cuidadosamente esta cápsula y espolvorear su contenido en una cucharada sopera de compota natural/ puré de manzana. Esta preparación deberá ser ingerida de inmediato (dentro de los 5 minutos de preparada) y tragada sin masticar seguida de un vaso de agua fría (para asegurar la completa disolución del polvo). La compota de manzana no debiera ser caliente y debiera tener la suavidad necesaria para permitir ser deglutida sin necesidad de ser masticada. No almacenar esta preparación, ni subdividir el contenido de la cápsula.

#### Poblaciones especiales

- **Ancianos:** no es necesario ajuste de dosis en este grupo de pacientes.

- **Pediatría:** no se ha establecido la eficacia y seguridad en este grupo etáreo (menores de 18 años).

- **Embarazo:** Silodosina no está indicada para ser utilizada en mujeres. Embarazo categoría B.

- **Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal leve no es necesario ajuste de dosis. En pacientes con deterioro renal moderado (Cl Cr 30-50 mL/min) la dosis diaria sugerida es de 4 mg. La silodosina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal severa (Cl Cr <30 mL/min).

- **Insuficiencia hepática:** no ha sido estudiado el efecto en pacientes con daño hepático severo (score de Child-Pugh  $\geq 10$ ) por lo que se contraindica en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en casos de insuficiencia hepática leve a moderada.

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la Silodosina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Deterioro renal severo (pacientes con Clearance de creatinina  $< 30$  mL/min).
- Insuficiencia hepática severa (Child Pugh  $\geq 10$ ).
- Administración concomitante de inhibidores potentes de citocromo P450 3 A4, como por ejemplo: ketoconazol, claritromicina, itraconazol, rítonavir.

#### ADVERTENCIAS

No está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Al igual que con otros bloqueantes alfa adrenérgicos al inicio del tratamiento con Silodosina podrían presentarse hipotensión arterial (descenso de presión arterial) o hipotensión postural (descenso de presión arterial mayor al esperado al incorporarse o ponerse de pie), que podría llevar al paciente al desvanecimiento. Ante los primeros síntomas (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o se acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido. Los pacientes que inician tratamiento debieran evitar manejar, operar máquinas o realizar actividades que requieran alerta.

#### PRECAUCIONES

- Antes de iniciar el tratamiento con Silodosina se debe examinar al paciente para excluir la presencia de carcinoma prostático, condición clínica que podría provocar síntomas similares a los de la hiperplasia benigna prostática e incluso coexistir con ésta.
- Se debe informar a los pacientes que planeen someterse a cirugía de cataratas que deben avisar a su oftalmólogo que están recibiendo Silodosina, por la posibilidad de desarrollo de una complicación de esa cirugía llamada síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFS).
- En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis de Silodosina debiera reducirse a 4 mg/día.
- No es recomendada la administración de Silodosina con otros bloqueantes alfa adrenérgicos.

#### Interacciones

- **Uso concomitante con inhibidores de CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, rítonavir)/inhibidores de glicoproteína-P (ketoconazol, ciclosporina):** la coadministración podría incrementar la concentración plasmática de Silodosina. El uso concomitante no es recomendado. En caso de utilización de inhibidores moderados de CYP3A4 como diltiazem, eritromicina y verapamilo la coadministración deberá realizarse con precaución con seguimiento estrecho del paciente, sobre todo atento a los eventos adversos tensionales y renales que pudieran presentarse.
- **Bloqueantes alfa:** no se han determinado interacciones con el uso concomitante. Sin embargo, se podrían esperar interacciones, por lo cual no se recomienda el uso conjunto de Silodosina con otros  $\alpha$ -bloqueantes.
- **Inhibidores de 5 fosfodiesterasa (sildenafil<sup>®</sup> o tadalafil<sup>®</sup>):** administrados junto con Silodosina podrían incrementar el riesgo de hipotensión ortostática y mareos.
- **Digoxina:** no se observaron modificaciones significativas en las concentraciones plasmáticas de digoxina tras el uso concomitante. No se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

- **Pruebas de laboratorio:** no se observaron interacciones en test de laboratorio durante las evaluaciones clínicas. Los efectos del tratamiento con Silodosina en estudios clínicos de hasta 52 semanas sobre el antígeno prostático específico (APE, o en inglés PSA: prostate-specific antigen) no fueron significativos.

#### Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Tras administrar Silodosina a ratas embarazadas durante el periodo de organogénesis fetal a dosis de 1000 mg/kg (aprox. 20 veces la máxima dosis recomendada en humanos) no fue teratogénica. No se observaron efectos maternos o fetales con esas dosis. Ratas y conejos no producen el metabolito activo glucurónico. No se observaron efectos en desarrollo físico o conductual de crías de ratas tratadas durante el embarazo o lactancia a dosis de hasta 300 mg/kg/día. Embarazo y lactancia: embarazo categoría B; aunque no está indicado en mujeres.

#### REACCIONES ADVERSAS

En estudios clínicos doble ciego, de 12 semanas 55,2% de los pacientes que recibieron Silodosina y 36,8% de los pacientes que recibieron placebo presentaron eventos adversos. La mayor parte (72,1%) de los presentados en el grupo Silodosina fueron leves. En estos estudios un 6,4% de los pacientes con Silodosina discontinuaron el tratamiento por una reacción adversa, mientras que en el grupo

tratado con placebo un 2,2% lo hizo. La reacción más comúnmente observada fue la eyaculación retrógrada, y fue reversible tras la suspensión del mismo. La incidencia de reacciones adversas reportadas en 2 estudios doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo en pacientes con hiperplasia prostática benigna, tratados con 8 mg diarios de Silodosina, se muestran en la tabla siguiente.

**Tabla 1: reacciones adversas presentadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes en estudios clínicos de 12 semanas.**

Reacciones adversas	Silodosina N=466 (%)	Placebo N=457 (%)
Eyaculación retrógrada	131 (28,1%)	4 (0,9%)
Mareos	15 (3,2%)	5 (1,1%)
Diarrea	12 (2,6%)	6 (1,3%)
Hipotensión ortostática	12 (2,6%)	7 (1,5%)
Cefaleas	11 (2,4%)	4 (0,9%)
Nasofaringitis	11 (2,4%)	10 (2,2%)
Congestión nasal	10 (2,1%)	1 (0,2%)

Los eventos adversos reportados en 1 a 2% de los pacientes en estos mismos estudios, en los pacientes que recibieron Silodosina y que fueron más frecuentes que con placebo fueron: insomnio, incremento de antígeno prostático específico (APE o PSA), sinusitis, dolor abdominal, astenia, rinorrea. Un paciente tratado con prazosin junto a Silodosina presentó síncope y otro paciente presentó priapismo. En un estudio abierto de 9 meses de seguridad, se reportó un caso de Síndrome del iris flácido intraoperatorio. Experiencia postcomercialización: los eventos adversos reportados una vez que el producto se está comercializando surgen de reportes espontáneos por lo que la incidencia real es desconocida. Se han reportado con el uso de Silodosina: erupción tóxica cutánea, púrpura, ictericia, alteración de la función hepática asociada a incremento de transaminasas.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: - Hosp. de Pediatría R. Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247 - Hosp. A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777 - Centro Nacional de Intoxicaciones Tel.: 0800-333-0160. Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

#### Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:

Se ha evaluado la Silodosina en hombres en dosis de hasta 48 mg/día, resultando la hipotensión ortostática el evento adverso limitante. Como la hipotensión es el efecto más probable debido a la sobredosis, el tratamiento de soporte del sistema cardiovascular es la medida de mayor importancia. Mantener al paciente en posición supina para lograr la restauración de la presión sanguínea y la normalización de la frecuencia cardíaca. De ser necesario pueden requerirse vasopresores y monitoreo de la función renal. La Silodosina tiene una alta unión a proteínas plasmáticas por lo cual la diálisis no sería una medida beneficiosa.

#### PRESENTACIONES

Petrium<sup>®</sup> 4 mg: envases conteniendo 30 cápsulas duras.

Petrium<sup>®</sup> 8 mg: envases conteniendo 30 cápsulas duras.

#### CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, temperatura ambiente inferior a 30°C.

#### MANTENER ESTEY TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.378. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gal. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Febrero/2014



**Elea**