

## SIM EXPRESS

### Información dirigida a los profesionales de la salud

#### Silodosina

Fármaco usado para la hiperplasia prostática benigna. Agente bloqueante  $\alpha_{1A}$  adrenérgico.  
Código ATC: G04CA04

#### Mecanismo de acción

La *silodosina* es un antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1A}$  post-sinápticos, los cuales se encuentran en la próstata, base y cuello de la vejiga, cápsula y uretra prostática. Al bloquear dichos receptores, se relaja el músculo liso en esos tejidos y esto ocasiona una mejoría en el flujo urinario y una reducción en los síntomas de la hiperplasia prostática benigna.

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

#### Dosificación

##### Adultos

La dosis recomendada para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna es de: 8 mg, vía oral (VO), una vez por día, administrada junto con los alimentos.

##### Niños

La seguridad y eficacia de *silodosina* no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

- *Leve*: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr 50 a 80 mL/min).
- *Moderada*: La dosis debería reducirse a 4 mg, una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30 a 50 mL/min).
- *Severa*: *Silodosina* está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 mL/min).

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

*Silodosina* está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh  $\geq 10$ ).

#### Farmacocinética

*Absorción*: la biodisponibilidad oral es de 32%. Cuando se administra *silodosina* con alimentos moderados en calorías y grasas, el efecto es variable. Se observó una disminución de la  $C_{max}$  de aproximadamente 18 a 43% y una disminución del AUC de 4 a 49%. No se estudió el efecto de los alimentos con alto contenido graso y calórico en la farmacocinética.

En un estudio abierto con hombres sanos de 21-43 años de edad (n=20), se demostró que la administración del polvo contenido en la cápsula mezclado en compota/puré de manzana resultó bioequivalente a la administración de la *silodosina* 8 mg cápsulas sola.

*Distribución:* la unión a proteínas es de 97%. El volumen de distribución es de 49,5 L.

*Metabolismo:* hepático, extenso, predominantemente por glucuronidación, alcohol y aldehído deshidrogenasa y vía Cit. P3A4. El metabolito glucurónido conjugado (KMD-3213G) es el principal metabolito activo.

La *silodosina* es un sustrato del Cit. P3A4, de la Glicoproteína-P y de la UDP-glucuronosiltransferasa 2B7 (UGT2B7).

*Excreción:* renal, 33,5%; en heces, 54,9%.

*Tiempo de vida media:* 13,3 +/- 8,07 h. El  $t_{1/2}$  del metabolito conjugado KMD-3213G es de: 24 h.

Se observó en hombres de edad avanzada aumento del  $t_{1/2}$  en un 20 % comparado con hombres jóvenes.

En la insuficiencia renal el  $t_{1/2}$  aumenta 2 veces, aproximadamente.

### **Efectos adversos**

*Efectos cardiovasculares:* hipotensión ortostática (2,6%).

*Efectos dermatológicos:* se notificaron casos de púrpura, erupciones tóxicas de la piel y rash cutáneo en pacientes en tratamiento con *silodosina*.

*Efectos gastrointestinales:* diarrea (2,6%).

*Efectos hepáticos:* se reportaron casos de ictericia, insuficiencia de la función hepática asociada con aumento de los valores de transaminasas.

*Efectos Inmunológicos:* se notificaron reacciones de hipersensibilidad como reacciones alérgicas, que no se limitaron a reacciones cutáneas e incluyeron inflamación de la lengua, edema faríngeo, con resultados graves.

*Efectos neurológicos:* mareos (3,2%), dolor de cabeza (2,4%).

*Efectos oftálmicos:* se ha observado síndrome de iris flácido intraoperatorio durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento con bloqueantes  $\alpha_1$  o previamente tratados con dichos bloqueantes. En un estudio de seguridad de *silodosina* de 9 meses de duración se reportó un caso de síndrome del iris flácido intraoperatorio.

*Efectos reproductivos:* eyaculación retrógrada (28,1%). En un estudio llevado a cabo, el 5 % de los pacientes lo abandonaron por trastornos en la eyaculación.

En los ensayos clínicos se observó que en los pacientes sexualmente activos, el 95 % informó trastornos de la eyaculación.

*Efectos respiratorios:* congestión nasal (2,1%), nasofaringitis (2,4%). Edema de la faringe, como manifestación de reacciones alérgicas, que han resultado en efectos serios.

### **Embarazo**

*Silodosina* ha sido clasificada como **categoría B** en el **embarazo** para todos los trimestres **según la FDA** (no se ha demostrado riesgo para el feto en la experimentación animal, aunque no existe información en la mujer embarazada).

No está indicada para uso en mujeres, por lo tanto no se espera obtener información sobre la exposición al fármaco durante el embarazo.

Se desconoce si el fármaco atraviesa la placenta.

### **Lactancia**

La evidencia disponible y los consensos de expertos son inadecuados y no concluyentes para determinar el riesgo en el niño cuando el fármaco es utilizado por la madre durante la lactancia. Se desconoce si *silodosina* es excretado en la leche materna de mujeres y el potencial de eventos adversos en los niños expuestos al fármaco por leche materna.

No hay reportes de uso de *silodosina* durante la lactancia. Dado que el fármaco no está indicado para uso en mujeres, no se espera que esta información esté disponible.

### **Precauciones**

- No se recomienda el uso concomitante de otros bloqueantes  $\alpha$  o de inhibidores potentes de la glicoproteína-P (ej.: ciclosporina)
- Al inicio del tratamiento puede ocurrir hipotensión postural.
- Se debe advertir a los pacientes acerca del riesgo de síncope con el uso de bloqueantes  $\alpha$  al iniciar el tratamiento con *silodosina*, especialmente si manejan, operan maquinarias o realizan tareas peligrosas.
- En casos de pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr de 30-50 mL/min), se recomienda reducir la dosis y monitorear al paciente.
- Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (una variante del síndrome de la pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento con bloqueantes  $\alpha_1$  o previamente tratados con dichos bloqueantes. Esto puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento terapéutico durante la cirugía.

No se recomienda iniciar un tratamiento con *silodosina* en los pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas. Se aconseja interrumpir el tratamiento con bloqueantes  $\alpha_1$  una a dos semanas antes de la cirugía de cataratas, pero no se han establecido aún los beneficios y la duración de la interrupción del tratamiento antes de dichas intervenciones.

- 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 prostática benigna e incluso coexistir con ésta.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a *silodosina* o a alguno de los componentes del producto.
- Uso concomitante de inhibidores potentes del Cit. P3A4 (ej.: ketoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir).
- Insuficiencia hepática severa (Child-Pugh  $\geq$  a 10).
- Insuficiencia renal severa (ClCr < 30 mL/min).

### **Indicaciones Terapéuticas**

*Usos aprobados por la ANMAT:*

Para el tratamiento de los signos y síntomas urinarios asociados a la hiperplasia prostática benigna.

*Usos aprobados por la FDA:*

Para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna; no está indicada para el tratamiento de la hipertensión.

### **Eficacia comparativa**

*Tamsulosina*

*Hiperplasia prostática benigna; síntomas del tracto urinario bajo*

Según un ensayo prospectivo, randomizado, doble ciego, de 12 semanas de duración (n=955), ambos fármacos fueron efectivos en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario bajo, sugestivos de hiperplasia prostática benigna y obstrucción de la salida de la vejiga, comparado con placebo; además, *silodosina* fue no inferior a tamsulosina. Los pacientes fueron randomizados para recibir una vez al día: *silodosina* 8 mg (n=381), tamsulosina 0,4 mg (n=384) o placebo (n=190). En general, la mayor disminución en el puntaje IPSS (International Prostate Symptom Scores; Puntuación Internacional de los Síntomas Prostáticos) inicial, se produjo en las 2 primeras semanas de tratamiento.

A las 12 semanas, el porcentaje de respondedores (definido como una disminución en el IPSS del 25 % o mayor) fue alcanzada por el 66,8 % de los pacientes tratados con *silodosina*, 65,4 % de los pacientes tratados con tamsulosina y 50,8 % en el grupo placebo.

En comparación con placebo, ambos grupos de tratamiento tuvieron una mejoría significativa en la micción y subcores acumulativos, en todas las semanas de tratamiento, con diferencias no significativas observadas entre la *silodosina* y tamsulosina.

Ninguno de los grupos de tratamiento logró un aumento significativo en el Flujo Urinario Máximo (Qmax) en comparación con placebo.

En un análisis de subgrupos de pacientes con nicturia, la *silodosina* redujo significativamente la nicturia en comparación con placebo (p = 0,013); tamsulosina vs placebo (p = 0,095), *silodosina* vs tamsulosina (p=0,314).

Los efectos adversos más comunes fueron la eyaculación anormal (14,2%, 2,1%, 1,1%) y cefalea (2,9%, 5,5%, 4,7%) en los grupos *silodosina*, tamsulosina y placebo, respectivamente. Los eventos adversos graves observados incluyeron cáncer de próstata y arritmia supraventricular asociados con la *silodosina* y, ansiedad asociada con tamsulosina.

### Producto comercializado en Argentina que contiene *silodosina*:

Producto comercial	Laboratorio
Petrium®	Lab. Elea

### Bibliografía

- ANMAT. Disposición N° 1418/14. 27/02/2014. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/febrero\\_2014/Dispo\\_1418-14.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2014/Dispo_1418-14.pdf)
- Comisión Europea. Silodosina. Ficha Técnica. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010012972608/anx\\_72608\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010012972608/anx_72608_es.pdf)
- Micromedex Inc-2015