



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4.265,

BUENOS AIRES, 22 JUN 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018167-10-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BALIARDA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

u
Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4 2 6 5,

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

U1



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4 2 6 5

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SI 10.08.25 y nombre/s genérico/s SILODOSINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por BALIARDA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4 2 6 5

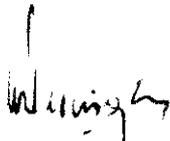
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-018167-10-3

DISPOSICIÓN Nº: **4 2 6 5**


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4 2 6 5**

Nombre comercial: SI 10.08.25

Nombre/s genérico/s: SILODOSINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BALIARDA S.A.: Saavedra 1260/62 Capital Federal.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: SI 10.08.25 4.

Clasificación ATC: G04CA.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS SIGNOS Y SINTOMAS DE LA HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (HPB), NO INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN.

Concentración/es: 4 mg de SILODOSINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SILODOSINA 4 mg.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4 2 6 5

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,75 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 8,75 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 3,5 mg, MANITOL 157 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC-PE-PVDC ANACTÍNICO

Presentación: ENVASES CON 20, 30 Y 60 CAPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 20, 30 Y 60 CAPSULAS DURAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Mantener en lugar seco a temperatura no superior a 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: SI 10.08.25 8.

Clasificación ATC: G04CA.

)) Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS SIGNOS Y SINTOMAS DE LA HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (HPB). NO INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN.

Concentración/es: 8 mg de SILODOSINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SILODOSINA 8 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3,5 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO

8 M



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

17,5 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 7 mg, MANITOL 314 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC-PE-PVDC ANACTÍNICO

Presentación: ENVASES CON 20, 30 Y 60 CAPSULAS DURAS.

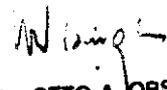
Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 20, 30 Y 60 CAPSULAS DURAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Mantener en lugar seco a temperatura no superior a 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **4 2 6 5**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

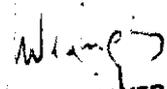


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **4 2 6 5**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-018167-10-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **4265**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por BALIARDA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SI 10.08.25

Nombre/s genérico/s: SILODOSINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BALIARDA S.A.: Saavedra 1260/62 Capital Federal.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: SI 10.08.25 4.

Clasificación ATC: G04CA.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS SIGNOS Y SINTOMAS DE LA HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (HPB), NO INDICADO PARA EL



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN.

Concentración/es: 4 mg de SILODOSINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SILODOSINA 4 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,75 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 8,75 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 3,5 mg, MANITOL 157 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC-PE-PVDC ANACTÍNICO

Presentación: ENVASES CON 20, 30 Y 60 CAPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 20, 30 Y 60 CAPSULAS DURAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Mantener en lugar seco a temperatura no superior a 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: SI 10.08.25 8.

Clasificación ATC: G04CA.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS SIGNOS Y SINTOMAS DE LA HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (HPB). NO INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Concentración/es: 8 mg de SILODOSINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SILODOSINA 8 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3,5 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 17,5 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 7 mg, MANITOL 314 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC-PE-PVDC ANACTÍNICO

Presentación: ENVASES CON 20, 30 Y 60 CAPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 20, 30 Y 60 CAPSULAS DURAS.

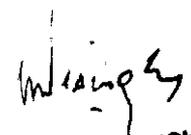
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Mantener en lugar seco a temperatura no superior a 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a BALIARDA S.A. el Certificado N° **56316**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **22 JUN 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4265**


Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4265 064



BALIARDA S.A.

8. PROYECTO DE PROSPECTO Y/O INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

Se adjunta (por triplicado).



OSCAR A. DODERO
APODERADO



Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula Nº 12627

Proyecto de Prospecto

SI 10.08.25 4/8

SILODOSINA

Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA:

Cada cápsula de SI 10.08.25 4 contiene:

Silodosina 4,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 8,75 mg

Laurilsulfato de sodio 3,50 mg

Manitol 157,00 mg

Estearato de magnesio 1,75 mg

Cada cápsula de SI 10.08.25 8 contiene:

Silodosina 8,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 17,50 mg

Laurilsulfato de sodio 7,00 mg

Manitol 314,00 mg

Estearato de magnesio 3,50 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:Bloqueante selectivo de receptores α_{1A} adrenérgicos.**INDICACIONES:**

Tratamiento de los signos y síntomas de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB).

No indicado para el tratamiento de hipertensión.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**ACCION FARMACOLÓGICA**

La silodosina es un agente bloqueante adrenergico alfa₁ que exhibe alta selectividad por los receptores alfa_{1A}, que se encuentran fundamentalmente localizados en la próstata humana, la base de la vejiga, el cuello de la vejiga, la cápsula prostática y la uretra prostática.

Aproximadamente el 70% de los receptores alfa₁ de la próstata humana son del subtipo alfa_{1A}.

La silodosina incrementa el flujo urinario máximo a través de la relajación del músculo liso de la próstata y de la uretra, aliviando así la obstrucción.



OSCAR K. DODERO
APODERADO



Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627

Mejora asimismo el complejo de síntomas irritativos y obstructivos asociados a HPB, en el que la inestabilidad de la vejiga y la tensión del músculo liso del tracto urinario inferior desempeñan un rol importante.

Dos estudios multicéntricos, doble ciego, placebo controlados donde participaron 900 pacientes con signos y síntomas de HPB, evaluaron la evolución de los síntomas irritativos (frecuencia, urgencia y nocturia) y obstructivos (dificultad para iniciar la micción, sensación de vaciado incompleto, intermitencia), así como la velocidad del flujo urinario durante el tratamiento con silodosina. Los resultados muestran una creciente mejoría de los síntomas desde el inicio del tratamiento y durante las 12 semanas que conformaron el estudio. No se observó una reducción significativa de la presión arterial en posición supina.

La silodosina en dosis de 8 mg y 24 mg por día, no mostró efectos estadísticamente significativos sobre los intervalos de ECG ni sobre la repolarización cardíaca en los pacientes tratados con silodosina.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética de silodosina ha sido evaluada en voluntarios adultos de sexo masculino tras la administración de dosis comprendidas entre 0,1 mg y 24 mg por día. La farmacocinética de silodosina es lineal a lo largo de todo este intervalo de dosis.

La exposición en plasma de su metabolito principal, en estado estacionario, es unas 3 veces mayor que la del fármaco parenteral. Silodosina y su metabolito principal alcanzan el estado estacionario tras 3 y 5 días de tratamiento, respectivamente.

Absorción: silodosina administrada por vía oral se absorbe bien y su absorción es proporcional a la dosis.

En un estudio abierto donde participaron 19 individuos masculinos sanos (≥ 45 años de edad), se determinaron los parámetros farmacocinéticos de silodosina, tras la administración oral diaria de 8 mg durante 7 días de tratamiento, resultando: $C_{máx}$: $61,6 \pm 27,54$ ng/ml, $t_{máx}$ 2,6 horas, una vida media de eliminación $13,3 \pm 8,07$ horas y un ABC en el estado estacionario de $373,4 \pm 164,94$ mg x hs/ml.

La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 32%.

-Efecto de la ingesta con alimentos: la administración de silodosina en simultáneo con los alimentos muestra una disminución en la biodisponibilidad (ABC) en un 4 - 49 % y en la concentración máxima ($C_{máx}$) en un 18 - 43 %.

Distribución: el volumen de distribución aparente es de 49.5 l y la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 97%. No se distribuye en células sanguíneas.

La unión a proteínas plasmáticas del metabolito principal es del 91%.

Metabolismo: silodosina es extensamente metabolizada a través de las siguientes vías: por conjugación vía ácido glucurónico, por deshidrogenación vía alcohol y aldehído deshidrogenasas y por oxidación vía citocromo P450 (CYP 3A4). El principal metabolito activo es el glucurónido conjugado, tiene una vida


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcela G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula Nº 12827

media prolongada (aproximadamente 24 horas) y presenta una biodisponibilidad plasmática aproximadamente 4 veces más alta que la de silodosina.

Excreción: luego de la administración oral de una dosis de silodosina radiomarcada, la recuperación de la radioactividad después de 10 días de tratamiento fue de aproximadamente el 33,5% por orina y el 54,9% por heces.

Luego de la administración intravenosa, el clearance plasmático de silodosina fue aproximadamente 10 l/hora.

Poblaciones especiales:

Ancianos: la biodisponibilidad (ABC) y la vida media de eliminación en pacientes ancianos es un 15 % y 20 % respectivamente, superiores a la obtenida en adultos jóvenes sanos. La C_{max} fue similar en ambos grupos.

Insuficiencia renal: en estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con silodosina, se observó un incremento del ABC, la C_{max} y la vida de eliminación de 3,2; 3,1 y 2 veces, respectivamente, en comparación con individuos que presentan una función renal normal.

Insuficiencia Hepática: en estudios realizados con silodosina no se observaron cambios farmacocinéticos clínicamente significativos en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Al presente no se dispone de información sobre la farmacocinética de silodosina en pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina < 20 ml/min).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Dosis recomendada: 8 mg de silodosina una vez al día.

Situaciones clínicas especiales:

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min), la dosis inicial recomendada es 4 mg de silodosina una vez al día, que puede aumentarse a 8 mg una vez al día tras una semana de tratamiento, dependiendo de la respuesta individual del paciente. En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min) no se requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no se requiere ajuste de la dosis.

Modo de administración:

El producto debe administrarse con las comidas.

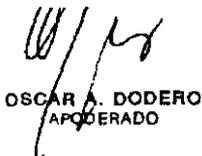
Las cápsulas deben ingerirse enteras, sin masticar o partir.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro componente del producto. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min). Insuficiencia hepática severa. Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir).


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 13827


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 13827

ADVERTENCIAS:

Efectos ortostáticos: al inicio del tratamiento y al igual que con otros alfa bloqueantes, puede producirse hipotensión postural asociado o no a síntomas (ej. mareos) lo que, excepcionalmente, podría conducir a un síncope. Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (ej. mareos postural), el paciente deberá sentarse o recostarse hasta la desaparición de los mismos.

PRECAUCIONES:*Generales:*

- *Carcinoma de próstata:* el carcinoma de próstata y la hipertrofia prostática benigna cursan con síntomas similares. Frecuentemente estas dos enfermedades coexisten. Los pacientes deben ser evaluados antes de comenzar el tratamiento para descartar la presencia de carcinoma de próstata.

- *El Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, Intraoperative Floppy Iris Syndrome)* ha sido observado durante cirugías de cataratas en pacientes tratados con antagonistas alfa₁, debido a esto, el oftalmólogo debe estar preparado para modificar la técnica quirúrgica. No se han establecido los beneficios de suspender el tratamiento con alfa₁ bloqueantes previamente a la cirugía de cataratas.

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática: véase CONTRAINDICACIONES, POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

Empleo en mayores de 65 años: los estudios de experimentación clínica no han revelado diferencias en cuanto a seguridad y eficacia entre pacientes mayores de 65 años de edad e individuos jóvenes; pero una mayor sensibilidad de algunos individuos no puede ser descartada.

Embarazo y lactancia: es un medicamento indicado exclusivamente en el hombre.

Empleo en pediatría: silodosina no está indicada para uso pediátrico.

Pacientes con antecedentes de síncope miccional: se desaconseja la administración de silodosina en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, acerca de la posible aparición de síntomas relacionados con hipotensión postural (ej. mareos), en particular al inicio del tratamiento, debiendo por ello evitarse estas actividades hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Pruebas de laboratorio: el tratamiento con silodosina durante 52 semanas no tuvo efecto significativo sobre los niveles de PSA.

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores de CYP3A4: durante el tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol 400 mg), se observó un incremento de 3,8 veces y 3,2 veces en la C_{max} y la biodisponibilidad de silodosina, respectivamente (Véase CONTRAINDICACIONES).


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627

Se recomienda precaución durante la administración concomitante de silodosina e inhibidores moderados del CYP3A4 (como diltiazem, eritromicina, verapamilo), pudiendo requerirse un monitoreo de los pacientes durante el tratamiento concomitante

Inhibidores de la glicoproteína P (gp-P): estudios in vitro han demostrado que silodosina es un sustrato de gp-P. Inhibidores de gp-P pueden incrementar la concentración de silodosina. En consecuencia, no se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes de gp-P (como ciclosporina) y silodosina.

Antagonistas α_1 adrenérgicos: si bien la seguridad del uso de silodosina en combinación con otros bloqueantes α_1 , no ha sido determinada, se desaconseja la administración concomitante con otros antagonistas de los receptores α_1 , ya que pueden conducir a efectos hipotensores.

Digoxina: la administración concomitante de silodosina y digoxina, (un sustrato de gp-P), no alteró significativamente la concentración de digoxina en el estado estacionario. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la posología.

Inhibidores de PDE 5: Durante la administración concomitante de silodosina y una dosis única de sildenafil (100 mg) o tadalafil (200 mg), no se produjo ortostasis sintomática ni mareos.

Antihipertensivos: en un estudio clínico, la administración concomitante de silodosina y antihipertensivos se asoció a una incidencia superior de mareos e hipotensión ortostática, en comparación con la administración de silodosina como monoterapia. Se recomienda precaución durante la administración concomitante de silodosina y antihipertensivos pudiendo requerirse un monitoreo de los pacientes durante el tratamiento concomitante

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados en pacientes adultos tratados con silodosina y con una incidencia superior al placebo, fueron: eyaculación retrógrada y aneyaculación (volumen de eyaculación reducido o ausente). La discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue aproximadamente de 6,4%, siendo la eyaculación retrógrada la reacción adversa más frecuente. Las reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados, observadas con frecuencia $\geq 2\%$ y superior a placebo fueron: mareos, diarrea, hipotensión ortostática, dolor de cabeza, nasofaringitis y congestión nasal.

A continuación se describen otras reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados, observadas con frecuencia $\geq 1\%$ y superior a placebo: insomnio, incremento en el PSA, sinusitis, dolor abdominal, astenia y rinorrea.

Reportes post-comercialización: desde la introducción de silodosina en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Dermatológicos: erupción cutánea tóxica, púrpura

Hepatobiliares: insuficiencia en la función hepática asociado con incremento en los valores de las transaminasas.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12827

SOBREDOSIFICACIÓN:

La silodosina fue evaluada en dosis de hasta 48 mg/día en voluntarios sanos. La hipotensión postural fue la reacción adversa dosis-limitante.

Sintomatología: no se han descripto casos de sobredosificación aguda. No obstante, podría producirse hipotensión aguda que requiera soporte cardiovascular.

Tratamiento: la presión arterial y la frecuencia cardíaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición de decúbito. Si con esta medida no se consigue el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores del volumen y, en caso necesario a agentes vasopresores. A fin de impedir la absorción puede provocarse la emesis, y ante la ingestión de cantidades importantes puede procederse a lavado gástrico, y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, tal como sulfato sódico. Es poco probable que la diálisis sea de utilidad, ya que la silodosina presenta un alto grado de unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACION:

Envases conteniendo 20, 30 y 60 cápsulas.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: ... / .../...


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627

Proyecto de Prospecto

SI 10.08.25 4/8

SILODOSINA

Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA:

Cada cápsula de SI 10.08.25 4 contiene:

Silodosina 4,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 8,75 mg

Laurilsulfato de sodio 3,50 mg

Manitol 157,00 mg

Estearato de magnesio 1,75 mg

Cada cápsula de SI 10.08.25 8 contiene:

Silodosina 8,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 17,50 mg

Laurilsulfato de sodio 7,00 mg

Manitol 314,00 mg

Estearato de magnesio 3,50 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Bloqueante selectivo de receptores α_{1A} adrenérgicos.

INDICACIONES:

Tratamiento de los signos y síntomas de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB).

No indicado para el tratamiento de hipertensión.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

La silodosina es un agente bloqueante adrenoceptor alfa₁ que exhibe alta selectividad por los receptores alfa_{1A}, que se encuentran fundamentalmente localizados en la próstata humana, la base de la vejiga, el cuello de la vejiga, la cápsula prostática y la uretra prostática.

Aproximadamente el 70% de los receptores alfa₁ de la próstata humana son del subtipo alfa_{1A}.

La silodosina incrementa el flujo urinario máximo a través de la relajación del músculo liso de la próstata y de la uretra, aliviando así la obstrucción.


OSCAR A. ODDERO
PODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula Nº 12627

Mejora asimismo el complejo de síntomas irritativos y obstructivos asociados a HPB, en el que la inestabilidad de la vejiga y la tensión del músculo liso del tracto urinario inferior desempeñan un rol importante.

Dos estudios multicéntricos, doble ciego, placebo controlados donde participaron 900 pacientes con signos y síntomas de HPB, evaluaron la evolución de los síntomas irritativos (frecuencia, urgencia y nocturia) y obstructivos (dificultad para iniciar la micción, sensación de vaciado incompleto, intermitencia), así como la velocidad del flujo urinario durante el tratamiento con silodosina. Los resultados muestran una creciente mejoría de los síntomas desde el inicio del tratamiento y durante las 12 semanas que conformaron el estudio. No se observó una reducción significativa de la presión arterial en posición supina.

La silodosina en dosis de 8 mg y 24 mg por día, no mostró efectos estadísticamente significativos sobre los intervalos de ECG ni sobre la repolarización cardíaca en los pacientes tratados con silodosina.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética de silodosina ha sido evaluada en voluntarios adultos de sexo masculino tras la administración de dosis comprendidas entre 0,1 mg y 24 mg por día. La farmacocinética de silodosina es lineal a lo largo de todo este intervalo de dosis.

La exposición en plasma de su metabolito principal, en estado estacionario, es unas 3 veces mayor que la del fármaco parenteral. Silodosina y su metabolito principal alcanzan el estado estacionario tras 3 y 5 días de tratamiento, respectivamente.

Absorción: silodosina administrada por vía oral se absorbe bien y su absorción es proporcional a la dosis.

En un estudio abierto donde participaron 19 individuos masculinos sanos (≥ 45 años de edad), se determinaron los parámetros farmacocinéticos de silodosina, tras la administración oral diaria de 8 mg durante 7 días de tratamiento, resultando: C_{max} : $61,6 \pm 27,54$ ng/ml, t_{max} 2,6 horas, una vida media de eliminación $13,3 \pm 8,07$ horas y un ABC en el estado estacionario de $373,4 \pm 164,94$ mg x hs/ml.

La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 32%.

-Efecto de la ingesta con alimentos: la administración de silodosina en simultáneo con los alimentos muestra una disminución en la biodisponibilidad (ABC) en un 4 - 49 % y en la concentración máxima (C_{max}) en un 18 - 43 %.

Distribución: el volumen de distribución aparente es de 49.5 l y la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 97%. No se distribuye en células sanguíneas.

La unión a proteínas plasmáticas del metabolito principal es del 91%.

Metabolismo: silodosina es extensamente metabolizada a través de las siguientes vías: por conjugación vía ácido glucurónico, por deshidrogenación vía alcohol y aldehído deshidrogenasas y por oxidación vía citocromo P450 (CYP 3A4). El principal metabolito activo es el glucurónido conjugado, tiene una vida


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12827

media prolongada (aproximadamente 24 horas) y presenta una biodisponibilidad plasmática aproximadamente 4 veces más alta que la de silodosina.

Excreción: luego de la administración oral de una dosis de silodosina radiomarcada, la recuperación de la radioactividad después de 10 días de tratamiento fue de aproximadamente el 33,5% por orina y el 54,9% por heces.

Luego de la administración intravenosa, el clearance plasmático de silodosina fue aproximadamente 10 l/hora.

Poblaciones especiales:

Ancianos: la biodisponibilidad (ABC) y la vida media de eliminación en pacientes ancianos es un 15 % y 20 % respectivamente, superiores a la obtenida en adultos jóvenes sanos. La C_{max} fue similar en ambos grupos.

Insuficiencia renal: en estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con silodosina, se observó un incremento del ABC, la C_{max} y la vida de eliminación de 3,2; 3,1 y 2 veces, respectivamente, en comparación con individuos que presentan una función renal normal.

Insuficiencia Hepática: en estudios realizados con silodosina no se observaron cambios farmacocinéticos clínicamente significativos en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Al presente no se dispone de información sobre la farmacocinética de silodosina en pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina < 20 ml/min).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Dosis recomendada: 8 mg de silodosina una vez al día.

Situaciones clínicas especiales:

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) la dosis inicial recomendada es 4 mg de silodosina una vez al día, que puede aumentarse a 8 mg una vez al día tras una semana de tratamiento, dependiendo de la respuesta individual del paciente. En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min) no se requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no se requiere ajuste de la dosis.

Modo de administración:

El producto debe administrarse con las comidas.

Las cápsulas deben ingerirse enteras, sin masticar o partir.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro componente del producto. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min). Insuficiencia hepática severa. Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir).


OSCAR A. DODERO
APCORDERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12827

ADVERTENCIAS:

Efectos ortostáticos: al inicio del tratamiento y al igual que con otros alfa bloqueantes, puede producirse hipotensión postural asociado o no a síntomas (ej. mareos) lo que, excepcionalmente, podría conducir a un síncope. Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (ej. mareos postural), el paciente deberá sentarse o recostarse hasta la desaparición de los mismos.

PRECAUCIONES:*Generales:*

- *Carcinoma de próstata:* el carcinoma de próstata y la hipertrofia prostática benigna cursan con síntomas similares. Frecuentemente estas dos enfermedades coexisten. Los pacientes deben ser evaluados antes de comenzar el tratamiento para descartar la presencia de carcinoma de próstata.

- *El Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, Intraoperative Floppy Iris Syndrome)* ha sido observado durante cirugías de cataratas en pacientes tratados con antagonistas alfa, debido a esto, el oftalmólogo debe estar preparado para modificar la técnica quirúrgica. No se han establecido los beneficios de suspender el tratamiento con alfa₁ bloqueantes previamente a la cirugía de cataratas.

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática: véase CONTRAINDICACIONES, POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

Empleo en mayores de 65 años: los estudios de experimentación clínica no han revelado diferencias en cuanto a seguridad y eficacia entre pacientes mayores de 65 años de edad e individuos jóvenes; pero una mayor sensibilidad de algunos individuos no puede ser descartada.

Embarazo y lactancia: es un medicamento indicado exclusivamente en el hombre.

Empleo en pediatría: silodosina no está indicada para uso pediátrico.

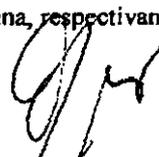
Pacientes con antecedentes de síncope miccional: se desaconseja la administración de silodosina en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, acerca de la posible aparición de síntomas relacionados con hipotensión postural (ej. mareos), en particular al inicio del tratamiento, debiendo por ello evitarse estas actividades hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Pruebas de laboratorio: el tratamiento con silodosina durante 52 semanas no tuvo efecto significativo sobre los niveles de PSA.

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores de CYP3A4: durante el tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol 400 mg), se observó un incremento de 3,8 veces y 3,2 veces en la C_{max} y la biodisponibilidad de silodosina, respectivamente (Véase CONTRAINDICACIONES).



OSCAR A. DODERO
APODERADO



Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627

Se recomienda precaución durante la administración concomitante de silodosina e inhibidores moderados del CYP3A4 (como diltiazem, eritromicina, verapamilo), pudiendo requerirse un monitoreo de los pacientes durante el tratamiento concomitante

Inhibidores de la glicoproteína P (gp-P): estudios in vitro han demostrado que silodosina es un sustrato de gp-P. Inhibidores de gp-P pueden incrementar la concentración de silodosina. En consecuencia, no se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes de gp-P (como ciclosporina) y silodosina.

Antagonistas α_1 adrenérgicos: si bien la seguridad del uso de silodosina en combinación con otros bloqueantes α_1 , no ha sido determinada, se desaconseja la administración concomitante con otros antagonistas de los receptores α_1 , ya que pueden conducir a efectos hipotensores.

Digoxina: la administración concomitante de silodosina y digoxina, (un sustrato de gp-P), no alteró significativamente la concentración de digoxina en el estado estacionario. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la posología.

Inhibidores de PDE 5: Durante la administración concomitante de silodosina y una dosis única de sildenafil (100 mg) o tadalafil (200 mg), no se produjo ortostasis sintomática ni mareos.

Antihipertensivos: en un estudio clínico, la administración concomitante de silodosina y antihipertensivos se asoció a una incidencia superior de mareos e hipotensión ortostática, en comparación con la administración de silodosina como monoterapia. Se recomienda precaución durante la administración concomitante de silodosina y antihipertensivos pudiendo requerirse un monitoreo de los pacientes durante el tratamiento concomitante

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados en pacientes adultos tratados con silodosina y con una incidencia superior al placebo, fueron: eyaculación retrógrada y aneyaculación (volumen de eyaculación reducido o ausente). La discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue aproximadamente de 6,4%, siendo la eyaculación retrógrada la reacción adversa más frecuente.

Las reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados, observadas con frecuencia $\geq 2\%$ y superior a placebo fueron: mareos, diarrea, hipotensión ortostática, dolor de cabeza, nasofaringitis y congestión nasal.

A continuación se describen otras reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados, observadas con frecuencia $\geq 1\%$ y superior a placebo: insomnio, incremento en el PSA, sinusitis, dolor abdominal, astenia y rinorrea.

Reportes post-comercialización: desde la introducción de silodosina en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Dermatológicos: erupción cutánea tóxica, púrpura

Hepatobiliares: insuficiencia en la función hepática asociado con incremento en los valores de las transaminasas.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Médico N° 12527

SOBREDOSIFICACIÓN:

La silodosina fue evaluada en dosis de hasta 48 mg/día en voluntarios sanos. La hipotensión postural fue la reacción adversa dosis-limitante.

Sintomatología: no se han descrito casos de sobredosificación aguda. No obstante, podría producirse hipotensión aguda que requiera soporte cardiovascular.

Tratamiento: la presión arterial y la frecuencia cardíaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición de decúbito. Si con esta medida no se consigue el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores del volumen y, en caso necesario a agentes vasopresores. A fin de impedir la absorción puede provocarse la emesis, y ante la ingestión de cantidades importantes puede procederse a lavado gástrico, y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, tal como sulfato sódico. Es poco probable que la diálisis sea de utilidad, ya que la silodosina presenta un alto grado de unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACION:

Envases conteniendo 20, 30 y 60 cápsulas.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: ... / ... / ...


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula Nº 12827

Proyecto de Prospecto

SI 10.08.25 4/8

SILODOSINA

Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA:

Cada cápsula de SI 10.08.25 4 contiene:

Silodosina 4,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 8,75 mg

Laurilsulfato de sodio 3,50 mg

Manitol 157,00 mg

Estearato de magnesio 1,75 mg

Cada cápsula de SI 10.08.25 8 contiene:

Silodosina 8,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 17,50 mg

Laurilsulfato de sodio 7,00 mg

Manitol 314,00 mg

Estearato de magnesio 3,50 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:Bloqueante selectivo de receptores α_{1A} adrenérgicos.**INDICACIONES:**

Tratamiento de los signos y síntomas de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB).

No indicado para el tratamiento de hipertensión.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

La silodosina es un agente bloqueante adrenoceptor alfa₁ que exhibe alta selectividad por los receptores alfa_{1A}, que se encuentran fundamentalmente localizados en la próstata humana, la base de la vejiga, el cuello de la vejiga, la cápsula prostática y la uretra prostática.

Aproximadamente el 70% de los receptores alfa₁ de la próstata humana son del subtipo alfa_{1A}.

La silodosina incrementa el flujo urinario máximo a través de la relajación del músculo liso de la próstata y de la uretra, aliviando así la obstrucción.



OSCAR A. DODERO
APODERADO



Dr. Marcelo G. Tessone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627

Mejora asimismo el complejo de síntomas irritativos y obstructivos asociados a HPB, en el que la inestabilidad de la vejiga y la tensión del músculo liso del tracto urinario inferior desempeñan un rol importante.

Dos estudios multicéntricos, doble ciego, placebo controlados donde participaron 900 pacientes con signos y síntomas de HPB, evaluaron la evolución de los síntomas irritativos (frecuencia, urgencia y nocturia) y obstructivos (dificultad para iniciar la micción, sensación de vaciado incompleto, intermitencia), así como la velocidad del flujo urinario durante el tratamiento con silodosina. Los resultados muestran una creciente mejoría de los síntomas desde el inicio del tratamiento y durante las 12 semanas que conformaron el estudio. No se observó una reducción significativa de la presión arterial en posición supina.

La silodosina en dosis de 8 mg y 24 mg por día, no mostró efectos estadísticamente significativos sobre los intervalos de ECG ni sobre la repolarización cardíaca en los pacientes tratados con silodosina.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética de silodosina ha sido evaluada en voluntarios adultos de sexo masculino tras la administración de dosis comprendidas entre 0,1 mg y 24 mg por día. La farmacocinética de silodosina es lineal a lo largo de todo este intervalo de dosis.

La exposición en plasma de su metabolito principal, en estado estacionario, es unas 3 veces mayor que la del fármaco parenteral. Silodosina y su metabolito principal alcanzan el estado estacionario tras 3 y 5 días de tratamiento, respectivamente.

Absorción: silodosina administrada por vía oral se absorbe bien y su absorción es proporcional a la dosis.

En un estudio abierto donde participaron 19 individuos masculinos sanos (≥ 45 años de edad), se determinaron los parámetros farmacocinéticos de silodosina, tras la administración oral diaria de 8 mg durante 7 días de tratamiento, resultando: $C_{\text{máx}}$: $61,6 \pm 27,54$ ng/ml, $t_{\text{máx}}$ 2,6 horas, una vida media de eliminación $13,3 \pm 8,07$ horas y un ABC en el estado estacionario de $373,4 \pm 164,94$ mg x hs/ml.

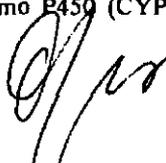
La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 32%.

-Efecto de la ingesta con alimentos: la administración de silodosina en simultáneo con los alimentos muestra una disminución en la biodisponibilidad (ABC) en un 4 - 49 % y en la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) en un 18 - 43 %.

Distribución: el volumen de distribución aparente es de 49,5 l y la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 97%. No se distribuye en células sanguíneas.

La unión a proteínas plasmáticas del metabolito principal es del 91%.

Metabolismo: silodosina es extensamente metabolizada a través de las siguientes vías: por conjugación vía ácido glucurónico, por deshidrogenación vía alcohol y aldehído deshidrogenasas y por oxidación vía citocromo P450 (CYP 3A4). El principal metabolito activo es el glucurónido conjugado, tiene una vida


OSCAR A. DODERO
LAPODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12827

media prolongada (aproximadamente 24 horas) y presenta una biodisponibilidad plasmática aproximadamente 4 veces más alta que la de silodosina.

Excreción: luego de la administración oral de una dosis de silodosina radiomarcada, la recuperación de la radioactividad después de 10 días de tratamiento fue de aproximadamente el 33,5% por orina y el 54,9% por heces.

Luego de la administración intravenosa, el clearance plasmático de silodosina fue aproximadamente 10 l/hora.

Poblaciones especiales:

Ancianos: la biodisponibilidad (ABC) y la vida media de eliminación en pacientes ancianos es un 15 % y 20 % respectivamente, superiores a la obtenida en adultos jóvenes sanos. La C_{max} fue similar en ambos grupos.

Insuficiencia renal: en estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con silodosina, se observó un incremento del ABC, la C_{max} y la vida de eliminación de 3,2; 3,1 y 2 veces, respectivamente, en comparación con individuos que presentan una función renal normal.

Insuficiencia Hepática: en estudios realizados con silodosina no se observaron cambios farmacocinéticos clínicamente significativos en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Al presente no se dispone de información sobre la farmacocinética de silodosina en pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina < 20 ml/min).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Dosis recomendada: 8 mg de silodosina una vez al día.

Situaciones clínicas especiales:

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) la dosis inicial recomendada es 4 mg de silodosina una vez al día, que puede aumentarse a 8 mg una vez al día tras una semana de tratamiento, dependiendo de la respuesta individual del paciente. En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min) no se requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no se requiere ajuste de la dosis.

Modo de administración:

El producto debe administrarse con las comidas.

Las cápsulas deben ingerirse enteras, sin masticar o partir.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro componente del producto. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min). Insuficiencia hepática severa. Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir).


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12827

ADVERTENCIAS:

Efectos ortostáticos: al inicio del tratamiento y al igual que con otros alfa bloqueantes, puede producirse hipotensión postural asociado o no a síntomas (ej. mareos) lo que, excepcionalmente, podría conducir a un síncope. Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (ej. mareos postural), el paciente deberá sentarse o recostarse hasta la desaparición de los mismos.

PRECAUCIONES:*Generales:*

- *Carcinoma de próstata:* el carcinoma de próstata y la hipertrofia prostática benigna cursan con síntomas similares. Frecuentemente estas dos enfermedades coexisten. Los pacientes deben ser evaluados antes de comenzar el tratamiento para descartar la presencia de carcinoma de próstata.

- *El Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, Intraoperative Floppy Iris Syndrome)* ha sido observado durante cirugías de cataratas en pacientes tratados con antagonistas alfa₁, debido a esto, el oftalmólogo debe estar preparado para modificar la técnica quirúrgica. No se han establecido los beneficios de suspender el tratamiento con alfa₁ bloqueantes previamente a la cirugía de cataratas.

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática: véase CONTRAINDICACIONES, POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

Empleo en mayores de 65 años: los estudios de experimentación clínica no han revelado diferencias en cuanto a seguridad y eficacia entre pacientes mayores de 65 años de edad e individuos jóvenes; pero una mayor sensibilidad de algunos individuos no puede ser descartada.

Embarazo y lactancia: es un medicamento indicado exclusivamente en el hombre.

Empleo en pediatría: silodosina no está indicada para uso pediátrico.

Pacientes con antecedentes de síncope miccional: se desaconseja la administración de silodosina en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, acerca de la posible aparición de síntomas relacionados con hipotensión postural (ej. mareos), en particular al inicio del tratamiento, debiendo por ello evitarse estas actividades hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Pruebas de laboratorio: el tratamiento con silodosina durante 52 semanas no tuvo efecto significativo sobre los niveles de PSA.

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores de CYP3A4: durante el tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol 400 mg), se observó un incremento de 3,8 veces y 3,2 veces en la C_{máx} y la biodisponibilidad de silodosina, respectivamente (Véase CONTRAINDICACIONES).


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Taseone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12827

Se recomienda precaución durante la administración concomitante de silodosina e inhibidores moderados del CYP3A4 (como diltiazem, eritromicina, verapamilo), pudiendo requerirse un monitoreo de los pacientes durante el tratamiento concomitante

Inhibidores de la glicoproteína P (gp-P): estudios in vitro han demostrado que silodosina es un sustrato de gp-P. Inhibidores de gp-P pueden incrementar la concentración de silodosina. En consecuencia, no se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes de gp-P (como ciclosporina) y silodosina.

Antagonistas α_1 adrenérgicos: si bien la seguridad del uso de silodosina en combinación con otros bloqueantes α , no ha sido determinada, se desaconseja la administración concomitante con otros antagonistas de los receptores α_1 , ya que pueden conducir a efectos hipotensores.

Digoxina: la administración concomitante de silodosina y digoxina, (un sustrato de gp-P), no alteró significativamente la concentración de digoxina en el estado estacionario. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la posología.

Inhibidores de PDE 5: Durante la administración concomitante de silodosina y una dosis única de sildenafil (100 mg) o tadalafil (200 mg), no se produjo ortostasis sintomática ni mareos.

Antihipertensivos: en un estudio clínico, la administración concomitante de silodosina y antihipertensivos se asoció a una incidencia superior de mareos e hipotensión ortostática, en comparación con la administración de silodosina como monoterapia. Se recomienda precaución durante la administración concomitante de silodosina y antihipertensivos pudiendo requerirse un monitoreo de los pacientes durante el tratamiento concomitante

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados en pacientes adultos tratados con silodosina y con una incidencia superior al placebo, fueron: eyaculación retrógrada y aneyaculación (volumen de eyaculación reducido o ausente). La discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue aproximadamente de 6,4%, siendo la eyaculación retrógrada la reacción adversa más frecuente.

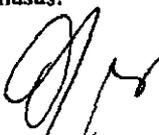
Las reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados, observadas con frecuencia $\geq 2\%$ y superior a placebo fueron: mareos, diarrea, hipotensión ortostática, dolor de cabeza, nasofaringitis y congestión nasal.

A continuación se describen otras reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados, observadas con frecuencia $\geq 1\%$ y superior a placebo: insomnio, incremento en el PSA, sinusitis, dolor abdominal, astenia y rinorrea.

Reportes post-comercialización: desde la introducción de silodosina en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Dermatológicos: erupción cutánea tóxica, púrpura

Hepato biliares: insuficiencia en la función hepática asociado con incremento en los valores de las transaminasas.


OSCAR A. DODERO
(APODERADO)


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Médico N° 12827

SOBREDOSIFICACIÓN:

La silodosina fue evaluada en dosis de hasta 48 mg/día en voluntarios sanos. La hipotensión postural fue la reacción adversa dosis-limitante.

Sintomatología: no se han descripto casos de sobredosificación aguda. No obstante, podría producirse hipotensión aguda que requiera soporte cardiovascular.

Tratamiento: la presión arterial y la frecuencia cardíaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición de decúbito. Si con esta medida no se consigue el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores del volumen y, en caso necesario a agentes vasopresores. A fin de impedir la absorción puede provocarse la emesis, y ante la ingestión de cantidades importantes puede procederse a lavado gástrico, y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, tal como sulfato sódico. Es poco probable que la diálisis sea de utilidad, ya que la silodosina presenta un alto grado de unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACION:

Envases conteniendo 20, 30 y 60 cápsulas.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Ultima revisión: ... / .../...



OSCAR AL DODERO
APODERADO



Dr. Marcelo E. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12827

9. PROYECTO DE RÓTULO.

Se adjunta (por triplicado).


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tessone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula Nº 14027

Proyecto de Rótulo

SI 10.08.25 4

SILODOSINA

Cápsulas

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 cápsulas

FORMULA:

Cada cápsula contiene:

Silodosina 4,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 8,75 mg

Laurilsulfato de sodio 3,50 mg

Manitol 157,00 mg

Estearato de magnesio 1,75 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 30 y 60 cápsulas.


OSCAR A. DODERO
AFODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12827

Proyecto de Rótulo

SI 10.08.25 8

SILODOSINA

Cápsulas

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 cápsulas

FORMULA:

Cada cápsula contiene:

Silodosina 8,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 17,50 mg

Laurilsulfato de sodio 7,00 mg

Manitol 314,00 mg

Estearato de magnesio 3,50 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 30 y 60 cápsulas.

OSCAR A. DODERO
APODERADO

Dr. Marcos G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula Nº 2827

Proyecto de Rótulo

SI 10.08.25 4

SILODOSINA

Cápsulas

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 cápsulas

FORMULA:

Cada cápsula contiene:

Silodosina 4,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 8,75 mg

Laurilsulfato de sodio 3,50 mg

Manitol 157,00 mg

Estearato de magnesio 1,75 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 30 y 60 cápsulas.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627

Proyecto de Rótulo

SI 10.08.25 8

SILODOSINA

Cápsulas

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 cápsulas

FORMULA:

Cada cápsula contiene:

Silodosina 8,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 17,50 mg

Laurilsulfato de sodio 7,00 mg

Manitol 314,00 mg

Estearato de magnesio 3,50 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 30 y 60 cápsulas.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
COORDINADOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627

Proyecto de Rótulo

SI 10.08.25 4

SILODOSINA

Cápsulas

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 cápsulas

FORMULA:

Cada cápsula contiene:

Silodosina 4,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 8,75 mg

Laurilsulfato de sodio 3,50 mg

Manitol 157,00 mg

Estearato de magnesio 1,75 mg

POSOLÓGIA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 30 y 60 cápsulas.


OSCAR A. DODERO
AFODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula Nº 12827

Proyecto de Rótulo

SI 10.08.25 8

SILODOSINA

Cápsulas

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 cápsulas

FORMULA:

Cada cápsula contiene:

Silodosina 8,00 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 17,50 mg

Laurilsulfato de sodio 7,00 mg

Manitol 314,00 mg

Estearato de magnesio 3,50 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 30 y 60 cápsulas.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627