

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silodosina MABO 4 mg cápsulas duras EFG
Silodosina MABO 8 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Silodosina MABO 4 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 4 mg de silodosina.

Excipientes con efecto conocido:
Cada cápsula dura contiene 0,0431 mg de amarillo anaranjado S (E110)

Silodosina MABO 8 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 8 mg de silodosina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Silodosina MABO 4mg: Cápsula dura de gelatina, tamaño 3, opaca, naranja.
Silodosina MABO 8 mg: Cápsula dura de gelatina, tamaño 1, opaca, blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en varones adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es una cápsula de Silodosina MABO 8 mg al día. Para poblaciones especiales de pacientes, se recomienda una cápsula de Silodosina MABO 4 mg al día (ver más adelante).

Pacientes de edad avanzada

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (CLCR ≥ 50 a ≤ 80 ml/min). En los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCR ≥ 30 a < 50 ml/min), se recomienda una dosis inicial de 4 mg 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. No se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes con insuficiencia renal grave (CLCR < 30 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática de grado leve a moderado. Dado que no se dispone de datos, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Silodosina MABO en la población pediátrica para la indicación.

Forma de administración

Vía oral.

La cápsula debe tomarse acompañada de alimentos, preferiblemente a la misma hora cada día. La cápsula no debe romperse ni masticarse, sino tragarse entera, preferiblemente con un vaso de agua.

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en varones adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es una cápsula de silodosina 8 mg al día. Para poblaciones especiales de pacientes, se recomienda una cápsula de silodosina 4 mg al día (ver más adelante).

Pacientes de edad avanzada

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (CLCR ≥ 50 a ≤ 80 ml/min). En los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCR ≥ 30 a < 50 ml/min), se recomienda una dosis inicial de 4 mg 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. No se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes con insuficiencia renal grave (CLCR < 30 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática de grado leve a moderado. Dado que no se dispone de datos, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para silodosina en la población pediátrica para la indicación.

Forma de administración

Vía oral.

La cápsula debe tomarse acompañada de alimentos, preferiblemente a la misma hora cada día. La cápsula no debe romperse ni masticarse, sino tragarse entera, preferiblemente con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Síndrome del ir is flá cido intraope ratorio (IFIS)

Se ha observado un IFIS (una variante del síndrome de la pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes con tratamiento de bloqueantes $\alpha 1$ o previamente tratados con dichos bloqueantes. Esto puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento terapéutico durante la operación.

No se recomienda iniciar un tratamiento con silodosina en los pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas. Se ha recomendado interrumpir el tratamiento con bloqueantes $\alpha 1$ 1-2 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.

En el transcurso de la evaluación preoperatoria, los cirujanos oculares y los equipos oftalmológicos deben tener en cuenta si los pacientes programados para cirugía de cataratas están recibiendo o han recibido tratamiento con silodosina, con el fin de garantizar que se adopten las medidas adecuadas para abordar un posible IFIS durante la cirugía.

Efectos ortostáticos

La incidencia de efectos ortostáticos con silodosina es muy baja. No obstante, puede producirse una disminución de la presión arterial en algunos pacientes, situación que en casos raros lleva a un síncope. Ante la aparición de los primeros signos de hipotensión ortostática (como, por ejemplo, mareo postural), el paciente debe sentarse o acostarse hasta que los síntomas desaparezcan. No se recomienda el tratamiento con silodosina en los pacientes con hipotensión ortostática.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de silodosina en los pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min), (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insufic ie ncia hepática

Dado que no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso de silodosina en dichos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Carcinoma de próstata

Dado que la HBP y el carcinoma de próstata pueden cursar con los mismos síntomas y coexistir, antes de comenzar el tratamiento con silodosina debe examinarse a los pacientes con sospecha de HBP a fin de descartar la presencia de un carcinoma de próstata. Antes del tratamiento y en intervalos periódicos a partir de entonces, es preciso realizar una exploración mediante tacto rectal y, cuando sea necesario, una determinación del antígeno prostático específico (PSA).

El tratamiento con silodosina lleva a una disminución de la cantidad de semen expulsado durante el orgasmo, lo que puede afectar temporalmente a la fertilidad masculina. Este efecto desaparece después de la interrupción del tratamiento con silodosina (ver sección 4.8).

Información sobre excipientes

Silodosina MABO 4 mg contiene amarillo anaranjado S (E110). Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene “amarillo anaranjado”. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La silodosina se metaboliza de forma extensiva, principalmente a través de CYP3A4, alcohol deshidrogenasa y UGT2B7. La silodosina también es un sustrato de la glicoproteína P. Las sustancias que inhiben (como ketoconazol, itraconazol, ritonavir o ciclosporina) o inducen (como rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína) estas enzimas y proteínas transportadoras pueden alterar las concentraciones plasmáticas de silodosina y su metabolito activo.

Bloqueantes alfa

La información disponible sobre la seguridad del uso de la silodosina en combinación con otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α es inadecuada. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α .

Inhibidores de CYP3A4

En un estudio de interacciones, se observó que las concentraciones plasmáticas máximas de silodosina aumentaban 3,7 veces y la exposición a dicho fármaco (es decir, el AUC) 3,1 veces en relación con la administración concurrente de un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol 400 mg). No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, ritonavir o ciclosporina).

Cuando la silodosina se administró concomitantemente con un inhibidor de moderada potencia de CYP3A4, como el diltiazem, se observó un aumento del AUC de la silodosina de aproximadamente el 30%, pero la C max y la semivida no sufrieron cambios. Este cambio es clínicamente irrelevante y no es preciso ajustar la dosis.

Inhibidores de la PDE-5

Se han observado mínimas interacciones farmacodinámicas entre la silodosina y dosis máximas de sildenafil o tadalafil. En un ensayo controlado con placebo en el que participaron 24 pacientes de 45-78 años en tratamiento con silodosina, la administración concomitante de sildenafil 100 mg o tadalafil 20 mg no indujo ninguna reducción media clínicamente significativa de la presión arterial sistólica o diastólica, según la evaluación realizada mediante pruebas ortostáticas (bipedestación frente a decúbito supino). En los pacientes mayores de 65 años, las reducciones medias en los diversos momentos de toma de tensión fueron de 5 a 15 mmHg (sistólica) y de 0 a 10 mmHg (diastólica). Las pruebas ortostáticas positivas sólo fueron ligeramente más frecuentes durante la administración concomitante; sin embargo, no se produjeron ortostasis sintomáticas ni mareos. Debe mantenerse bajo vigilancia a los pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la PDE-5 y silodosina, a fin de detectar posibles reacciones adversas.

Antihipertensivos

En el programa de ensayos clínicos, muchos pacientes estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo concomitante (sobre todo fármacos con acción sobre el sistema renina-angiotensina, betabloqueantes, antagonistas del calcio y diuréticos), sin que se observase en ellos un aumento en la incidencia de hipotensión ortostática. No obstante, se debe proceder con precaución cuando se inicie un tratamiento concomitante con antihipertensivos y mantener bajo vigilancia a estos pacientes con el fin de detectar posibles reacciones adversas.

Digoxina

Los niveles de estado estacionario de la digoxina, un sustrato de la glicoproteína P, no sufrieron alteraciones significativas en relación con la administración concomitante de silodosina 8 mg una vez al día. No es preciso ajustar la dosis.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No procede, dado que silodosina está indicado únicamente en pacientes de sexo masculino.

Fertilidad

En ensayos clínicos, se ha observado la ocurrencia de eyaculación, con reducción o ausencia de semen durante el tratamiento con silodosina (ver sección 4.8) debido a las propiedades farmacodinámicas de la silodosina. Antes de comenzar el tratamiento, es preciso informar al paciente de la posible aparición de este efecto, que puede afectar temporalmente a la fertilidad masculina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Silodosina MABO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debe informarse a los pacientes sobre la posible aparición de síntomas relacionados con la hipotensión postural (como, por ejemplo, mareo), así como advertirles que actúen con precaución a la hora de conducir o manejar máquinas hasta que hayan comprobado cómo les afecta silodosina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de silodosina se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos de fase II-III doble ciego controlados (con 931 pacientes tratados con silodosina 8 mg una vez al día y 733 pacientes tratados con placebo) y en dos ensayos de fase de extensión a largo plazo en régimen abierto. En total, 1.581 pacientes han recibido silodosina en dosis de 8 mg una vez al día, incluidos 961 pacientes expuestos durante al menos 6 meses y 384 pacientes expuestos durante 1 año.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación con la silodosina en los ensayos clínicos controlados con placebo y durante su uso a largo plazo fueron alteraciones en la eyaculación tales como eyaculación retrógrada y aneyaculación (volumen de eyaculación reducido o ausente), con una frecuencia del 23%. Esto puede afectar temporalmente a la fertilidad masculina. Es reversible al cabo de pocos días tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente, se enumeran por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos y en la experiencia post comercialización a nivel mundial para las que existe una razonable relación causal: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Muy raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>					Reacciones de tipo alérgico como tumefacción facial, tumefacción lingual y edema	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Disminución de la libido			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo		Síncope Pérdida de conocimiento ¹		
<i>Trastornos cardiacos</i>			Taquicardia ¹	Palpitaciones ¹		

<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión ortostática	Hipotensión ¹			
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Congestión nasal				
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Diarrea	Náuseas Sequedad de boca			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Anomalías analíticas de la función hepática ¹			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Erupción cutánea ¹ Prurito ¹ Urticaria ¹ Erupción medicamentosa ¹			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Trastornos de la eyaculación, entre ellos eyaculación retrógrada, aneyaculación		Disfunción eréctil			
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>						Síndrome del iris flácido intraoperatorio

1 - Reacciones adversas procedentes de la notificación espontánea en la experiencia post comercialización a nivel mundial (frecuencias calculadas a partir de los acontecimientos notificados en los ensayos clínicos de fase I-IV y en los ensayos no intervencionistas).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipotensión ortostática

La incidencia de hipotensión ortostática en los ensayos clínicos controlados con placebo fue del 1,2% con la silodosina y del 1,0% con placebo. La hipotensión ortostática puede llevar ocasionalmente al síncope (ver sección 4.4).

Síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS)

Se han notificado casos de IFIS durante la cirugía de cataratas (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

La silodosina se evaluó en dosis de hasta 48 mg/día en individuos sanos de sexo masculino. La reacción adversa limitante de la dosis fue la hipotensión postural. Si la ingestión es reciente, puede plantearse la inducción del vómito o la realización de un lavado gástrico. Si la sobredosis de silodosina lleva a hipotensión, es preciso proporcionar apoyo cardiovascular. Es improbable que la diálisis aporte beneficios significativos, dado que la silodosina presenta un alto grado de unión a proteínas (96,6%)

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: urológicos, antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa, código ATC: G04CA04.

Mecanismo de acción

La silodosina es altamente selectiva para los receptores adrenérgicos α_{1A} , que están fundamentalmente localizados en la próstata humana, la base de la vejiga, el cuello de la vejiga, la cápsula prostática y la uretra prostática. El bloqueo de estos receptores adrenérgicos α_{1A} causa una relajación del músculo liso de estos tejidos, por lo que reduce la resistencia en la región de salida de la vejiga sin afectar a la contractilidad del músculo liso detrusor. Esto genera una mejoría de los síntomas de almacenamiento (irritativos) y de vaciado (obstructivos), (síntomas del tracto urinario inferior: STUI) que se asocian con la hiperplasia benigna de próstata.

La silodosina presenta una afinidad sustancialmente menor por los receptores adrenérgicos α_{1B} , que están fundamentalmente localizados en el sistema cardiovascular. Se ha demostrado in vitro que el cociente de unión $\alpha_{1A} : \alpha_{1B}$ de la silodosina (162:1) es extremadamente alto.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico de búsqueda de dosis de fase II, doble ciego y controlado con placebo, en el que se administró silodosina en dosis de 4 u 8 mg una vez al día, se observó una mejoría de mayor magnitud en la puntuación del índice de síntomas de la American Urologic Association (AUA) con la silodosina en dosis de 8 mg ($-6,8 \pm 5,8$, $n=90$; $p=0,0018$) y de 4 mg ($-5,7 \pm 5,5$, $n=88$; $p=0,0355$) en comparación con el placebo ($-4,0 \pm 5,5$, $n=83$).

Más de 800 pacientes con síntomas de HBP de grado moderado a grave (Índice Internacional de Síntomas Prostáticos, IPSS, valor basal ≥ 13) recibieron silodosina 8 mg una vez al día en dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo realizados en Estados Unidos y en un ensayo clínico controlado con placebo y con fármaco activo realizado en Europa. En todos los ensayos, los pacientes que no respondieron al placebo durante el transcurso de una fase de preinclusión con placebo de 4 semanas de duración se aleatorizaron a recibir el tratamiento del ensayo. En todos los ensayos, los pacientes tratados con silodosina presentaron una mayor reducción de los síntomas de HBP tanto de almacenamiento (irritativos) como de vaciado (obstructivos) en comparación con el placebo según las evaluaciones realizadas tras 12 semanas de tratamiento. A continuación se muestran los datos observados en las poblaciones por intención de tratar de cada ensayo:

			IPSS Puntuación total	IPSS Síntomas irritativos	IPSS Síntomas
--	--	--	----------------------------------	--------------------------------------	--------------------------

Ensayo	Grupo de tratamiento	Nº de pacientes	Valor basal (±DE)	Cambio respecto al valor basal	Diferencia (IC del 95%) frente al placebo	Cambio respecto al valor	Diferencia (IC del 95%) frente al placebo	Cambio respecto al valor basal	Diferencia (IC del 95%) frente al placebo
US-1	Silodosina	233	22±5	-6,5	-2,8*	-2,3	-0,9*	-4,2	-1,9*
	Placebo	228	21±5	-3,6	(-3,9; -1,7)	-1,4	(-1,4; -0,4)	-2,2	(-2,6; -1,2)
US-2	Silodosina	233	21±5	-6,3	-2,9*	-2,4	-1,0*	-3,9	-1,8*
	Placebo	229	21±5	-3,4	(-4,0; -1,8)	-1,3	(-1,5; -0,6)	-2,1	(-2,5; -1,1)
Europa	Silodosina	371	19±4	-7,0	-2,3* (-3,2; -1,4)	-2,5	-0,7° (-1,1; -0,2)	-4,5	-1,7* (-2,2; -1,1)
	Tamsulosina	376	19±4	-6,7	-2,0* (-2,9; -1,1)	-2,4	-0,6° (-1,1; -0,2)	-4,2	-1,4* (-2,0; -0,8)
	Placebo	185	19±4	-4,7		-1,8		-2,9	

*p <0,001 frente a placebo; °p = 0,002 frente a placebo

En el ensayo clínico controlado con fármaco activo realizado en Europa, se constató una no inferioridad de la silodosina 8 mg una vez al día con respecto a la tamsulosina 0,4 mg una vez al día: la diferencia media ajustada (IC del 95%) en la puntuación total del IPSS entre los tratamientos en la población por-protocolo fue de 0,4 (-0,4 a 1,1). La tasa de pacientes con respuesta (es decir, con una mejoría en la puntuación total del IPSS de al menos un 25%) fue significativamente más alta en los grupos tratados con silodosina (68%) y tamsulosina (65%) que en el tratado con placebo (53%).

En la fase de extensión a largo plazo en régimen abierto de estos ensayos controlados, en la que los pacientes recibieron silodosina durante un máximo de 1 año, la mejoría de los síntomas inducida por la silodosina en la semana 12 de tratamiento se mantuvo a lo largo de 1 año.

En un ensayo clínico fase IV llevado a cabo en Europa, con una puntuación con un valor medio basal del IPSS de 18,9 puntos 77,1%, fueron respondedores a silodosina (determinado por el cambio en el valor basal del IPSS de al menos un 25%). Aproximadamente la mitad de los pacientes notificaron una mejoría de los síntomas más molestos reflejados al principio del estudio por los pacientes (es decir, nocturia, frecuencia, disminución del chorro, urgencia, goteo terminal y vaciado incompleto) según lo determinado por el cuestionario ICS masculino.

No se observó una reducción significativa de la presión arterial en posición supina en ninguno de los ensayos clínicos realizados con silodosina.

La silodosina en dosis de 8 mg y 24 mg al día no mostró efectos estadísticamente significativos sobre los intervalos ECG ni sobre la repolarización cardiaca en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Silodosina MABO en los diferentes grupos de la población pediátrica en HBP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: urológicos, antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa, código ATC: G04CA04.

Mecanismo de acción

La silodosina es altamente selectiva para los receptores adrenérgicos α_{1A} , que están fundamentalmente localizados en la próstata humana, la base de la vejiga, el cuello de la vejiga, la cápsula prostática y la uretra prostática. El bloqueo de estos receptores adrenérgicos α_{1A} causa una relajación del músculo liso de estos tejidos, por lo que reduce la resistencia en la región de salida de la vejiga sin afectar a la contractilidad del músculo liso detrusor. Esto genera una mejoría de los síntomas de almacenamiento (irritativos) y de vaciado (obstructivos), (síntomas del tracto urinario inferior: STUI) que se asocian con la hiperplasia benigna de próstata.

La silodosina presenta una afinidad sustancialmente menor por los receptores adrenérgicos α_{1B} , que están fundamentalmente localizados en el sistema cardiovascular. Se ha demostrado in vitro que el cociente de unión $\alpha_{1A} : \alpha_{1B}$ de la silodosina (162:1) es extremadamente alto.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico de búsqueda de dosis de fase II, doble ciego y controlado con placebo, en el que se administró silodosina en dosis de 4 u 8 mg una vez al día, se observó una mejoría de mayor magnitud en la puntuación del índice de síntomas de la American Urologic Association (AUA) con la silodosina en dosis de 8 mg (-6,8±5,8, n=90; p=0,0018) y de 4 mg (-5,7±5,5, n=88; p=0,0355) en comparación con el placebo (-4,0±5,5, n=83).

Más de 800 pacientes con síntomas de HBP de grado moderado a grave (Índice Internacional de Síntomas Prostáticos, IPSS, valor basal ≥ 13) recibieron silodosina 8 mg una vez al día en dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo realizados en Estados Unidos y en un ensayo clínico controlado con placebo y con fármaco activo realizado en Europa. En todos los ensayos, los pacientes que no respondieron al placebo durante el transcurso de una fase de preinclusión con placebo de 4 semanas de duración se aleatorizaron a recibir el tratamiento del ensayo. En todos los ensayos, los pacientes tratados con silodosina presentaron una mayor reducción de los síntomas de HBP tanto de almacenamiento (irritativos) como de vaciado (obstructivos) en comparación con el placebo según las evaluaciones realizadas tras 12 semanas de tratamiento. A continuación se muestran los datos observados en las poblaciones por intención de tratar de cada ensayo:

Ensayo	Grupo de tratamiento	Nº de pacientes	IPSS Puntuación total			IPSS Síntomas irritativos		IPSS Síntomas	
			Valor basal (\pm DE)	Cambio respecto al valor basal	Diferencia (IC del 95%) frente al placebo	Cambio respecto al valor	Diferencia (IC del 95%) frente al placebo	Cambio respecto al valor	Diferencia (IC del 95%) frente al placebo
US-1	Silodosina	233	22±5	-6,5	-2,8*	-2,3	-0,9*	-4,2	-1,9*
	Placebo	228	21±5	-3,6	(-3,9; -1,7)	-1,4	(-1,4; -0,4)	-2,2	(-2,6; -1,2)
US-2	Silodosina	233	21±5	-6,3	-2,9*	-2,4	-1,0*	-3,9	-1,8*
	Placebo	229	21±5	-3,4	(-4,0; -1,8)	-1,3	(-1,5; -0,6)	-2,1	(-2,5; -1,1)

Europa	Silodosina	371	19±4	-7,0	-2,3* (-3,2;-1,4)	-2,5	-0,7° (-1,1; -0,2)	-4,5	-1,7* (-2,2; -1,1)
	Tamsulosina	376	19±4	-6,7	-2,0* (-2,9;-1,1)	-2,4	-0,6° (-1,1; -0,2)	-4,2	-1,4* (-2,0; -0,8)
	Placebo	185	19±4	-4,7		-1,8		-2,9	

*p <0,001 frente a placebo; °p = 0,002 frente a placebo

En el ensayo clínico controlado con fármaco activo realizado en Europa, se constató una no inferioridad de la silodosina 8 mg una vez al día con respecto a la tamsulosina 0,4 mg una vez al día: la diferencia media ajustada (IC del 95%) en la puntuación total del IPSS entre los tratamientos en la población por-protocolo fue de 0,4 (-0,4 a 1,1). La tasa de pacientes con respuesta (es decir, con una mejoría en la puntuación total del IPSS de al menos un 25%) fue significativamente más alta en los grupos tratados con silodosina (68%) y tamsulosina (65%) que en el tratado con placebo (53%).

En la fase de extensión a largo plazo en régimen abierto de estos ensayos controlados, en la que los pacientes recibieron silodosina durante un máximo de 1 año, la mejoría de los síntomas inducida por la silodosina en la semana 12 de tratamiento se mantuvo a lo largo de 1 año.

En un ensayo clínico fase IV llevado a cabo en Europa, con una puntuación con un valor medio basal del IPSS de 18,9 puntos (77,1%), fueron respondedores a silodosina (determinado por el cambio en el valor basal del IPSS de al menos un 25%). Aproximadamente la mitad de los pacientes notificaron una mejoría de los síntomas más molestos reflejados al principio del estudio por los pacientes (es decir, nocturia, frecuencia, disminución del chorro, urgencia, goteo terminal y vaciado incompleto) según lo determinado por el cuestionario ICS masculino.

No se observó una reducción significativa de la presión arterial en posición supina en ninguno de los ensayos clínicos realizados con silodosina.

La silodosina en dosis de 8 mg y 24 mg al día no mostró efectos estadísticamente significativos sobre los intervalos ECG ni sobre la repolarización cardíaca en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con silodosina en los diferentes grupos de la población pediátrica en HBP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la silodosina y sus metabolitos principales se ha evaluado en individuos adultos de sexo masculino con y sin HBP tras la administración única y/o múltiple de dosis comprendidas entre 0,1 mg y 48 mg al día. La farmacocinética de la silodosina es lineal a lo largo de todo este intervalo de dosis.

La exposición a su principal metabolito en plasma, el glucurónido de silodosina (KMD-3213G), en el estado estacionario es unas 3 veces mayor que la de la sustancia parental. La silodosina y su glucurónido alcanzan el estado estacionario tras 3 y 5 días de tratamiento, respectivamente.

Absorción

La silodosina administrada por vía oral se absorbe bien y su absorción es proporcional a la dosis. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 32%.

Un estudio in vitro con células Caco-2 mostró que la silodosina es un sustrato de la glicoproteína P.

Los alimentos reducen la C max alrededor de un 30%, aumentan el tmax aproximadamente 1 hora y tienen poco efecto sobre el AUC.

En individuos sanos de sexo masculino, de edades comprendidas en el intervalo objetivo (n=16, edad media: 55±8 años), se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos tras la administración oral una vez al día de 8 mg inmediatamente después del desayuno durante 7 días: C max 87±51 ng/ml (DE), tmax 2,5 horas (intervalo: 1,0-3,0), AUC 433±286 ng • h/ml.

Distribución

La silodosina tiene un volumen de distribución de 0,81 l/kg y está unida en un 96,6% a proteínas plasmáticas. No se distribuye en células sanguíneas. La unión a proteínas del glucurónido de silodosina es del 91%.

Biotransformación

La silodosina se metaboliza extensivamente a través de vías de glucuronidación (UGT2B7), alcohol y aldehído deshidrogenasas y oxidación, principalmente CYP3A4. El principal metabolito en plasma, el conjugado glucurónido de silodosina (KMD-3213G), que ha mostrado ser activo in vitro, tiene una semivida prolongada (aproximadamente 24 horas) y alcanza concentraciones plasmáticas aproximadamente cuatro veces más altas que las de la silodosina. Los datos in vitro indican que la silodosina carece de potencial para inhibir o inducir los sistemas enzimáticos del citocromo P450.

Eliminación

Tras la administración oral de silodosina marcada con 14C, la recuperación de la radiactividad al cabo de 7 días fue de aproximadamente el 33,5% en la orina y el 54,9% en las heces. El aclaramiento corporal de la silodosina fue de alrededor de 0,28 l/h/kg. La silodosina se excreta principalmente en forma de metabolitos; en la orina se recuperan cantidades muy pequeñas de fármaco sin modificar. La semivida terminal del fármaco parental y de su glucurónido es de aproximadamente 11 y 18 horas, respectivamente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La exposición a la silodosina y sus metabolitos principales no cambia significativamente con la edad, ni siquiera en pacientes mayores de 75 años.

Población pediátrica

La silodosina no se ha evaluado en pacientes de edad inferior a 18 años.

Insuficiencia hepática

En un ensayo de dosis única, la farmacocinética de la silodosina no presentó alteraciones en nueve pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuaciones de Child-Pugh de 7 a 9) en comparación con nueve voluntarios sanos. Los resultados de este ensayo deben interpretarse con precaución, dado que los pacientes involucrados presentaban valores bioquímicos normales, indicativos de una función metabólica normal, y se clasificaron como afectados por una insuficiencia hepática moderada debido a la presencia de ascitis y encefalopatía hepática.

No se ha estudiado la farmacocinética de la silodosina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

En un ensayo de dosis única, la exposición a la silodosina (libre) en pacientes con insuficiencia renal leve (n=8) y moderada (n=8) dio lugar, en promedio, a un aumento de la Cmax (1,6 veces mayor) y del AUC (1,7 veces mayor) en comparación con los individuos que presentaban una función renal normal (n=8). En los pacientes con insuficiencia renal grave (n=5), el aumento de la exposición fue de una magnitud 2,2 veces mayor para la C max y 3,7 veces mayor para el AUC. La exposición a los metabolitos principales, el glucurónido de silodosina y el KMD-3293, también aumentó.

La monitorización de las concentraciones plasmáticas en un ensayo clínico de fase III mostró que los niveles de silodosina total tras 4 semanas de tratamiento no habían cambiado en los pacientes con insuficiencia leve (n=70) en comparación con los pacientes con función renal normal (n=155), mientras

que los niveles aumentaron al doble, como promedio, en los pacientes con insuficiencia moderada (n=7).

Una revisión de los datos de seguridad de los pacientes involucrados en todos los ensayos clínicos no indica que la insuficiencia renal leve (n=487) plantee un riesgo de seguridad adicional durante el tratamiento con silodosina (como, por ejemplo, un aumento de los mareos o la hipotensión ortostática) en comparación con los pacientes con función renal normal (n=955). Por lo tanto, no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve. Debido a que la experiencia de la que se dispone en pacientes con insuficiencia renal moderada (n=35) es limitada, se recomienda una dosis de inicio más baja, de 4 mg. No se recomienda la administración de Silodosina MABO en los pacientes con insuficiencia renal grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, potencial carcinogénico, mutagénico y teratogénico. Únicamente se observaron reacciones en los animales (en concreto, sobre la glándula tiroidea en roedores) con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

En ratas macho, se observó una reducción de la fertilidad con exposiciones aproximadamente dos veces mayores que la generada por la dosis máxima recomendada en humanos; el efecto observado fue reversible.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Manitol (E421)
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio
Lauril sulfato sódico

Cuerpo y tapa de la cápsula

Silodosina MABO 4 mg cápsulas duras EFG:

Gelatina
Amarillo anaranjado S (E110)
Dióxido de titanio (E171)
Agua

Silodosina MABO 8 mg cápsulas duras EFG:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Agua

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas se suministran en blísteres de aluminio/aluminio y blisteres opacos de PVC/PE/PVdC-Alu.

Envases de 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO-FARMA S.A.
Calle Rejas 2. Planta 1
28821 Coslada – Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2019