

RAPAFLO

Actavis Farmacêutica Ltda.

CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS BRANCAS

4 MG E 8 MG

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RAPAFLO®

silodosina



APRESENTAÇÕES

Embalagens comerciais contendo 30 cápsulas gelatinosas duras brancas de 4 mg ou 8 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada cápsulas de RAPAFLO® 4 mg contém:

silodosina.....4 mg

Excipientes: manitol, estearato de magnésio, amido e laurilsulfato de sódio.

Cada cápsulas de RAPAFLO® 8 mg contém:

silodosina.....8 mg

Excipientes: manitol, estearato de magnésio, amido e laurilsulfato de sódio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RAPAFLO®, que tem como princípio ativo a silodosina, um antagonista seletivo do receptor α_1 -adrenérgico, é indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da hiperplasia prostática benigna (HPB).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dois estudos clínicos com 12 semanas de duração, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e multicêntricos foram conduzidos com 8 mg de silodosina por dia. Nesses estudos, 923 pacientes (idade média de 64,9 anos, caucasianos [89,3%], hispânicos [4,9%], negros [3,9%], asiáticos [1,2%], outros [0,8%]) foram randomizados e 466 pacientes receberam RAPAFLO® 8 mg diariamente. Os dois estudos tinham desenhos idênticos, com exceção de amostras para determinação farmacocinética feita no estudo 1. O parâmetro primário de eficácia foi o Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS) que avaliou os sintomas irritativos (frequência, urgência e noctúria) e obstrutivos (hesitação, esvaziamento incompleto, intermitência e jato fraco). O parâmetro secundário foi a taxa máxima de fluxo urinário ($Q_{\text{máx}}$).

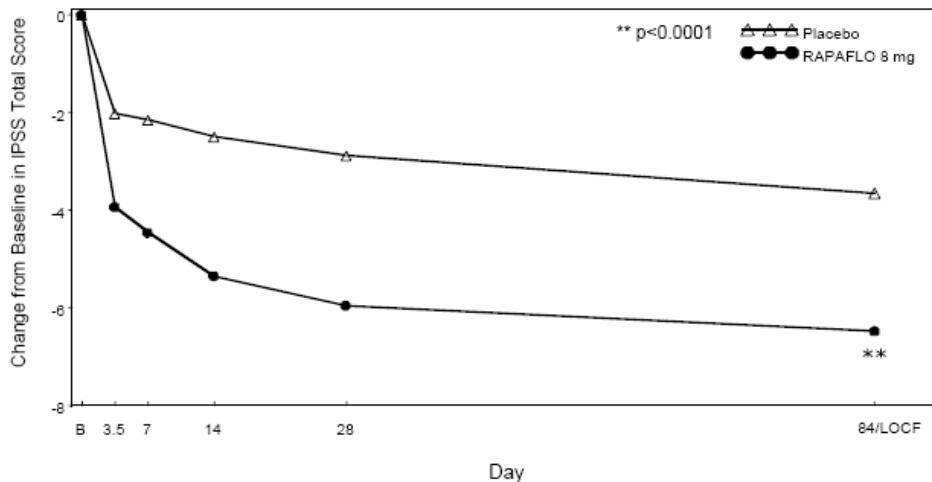
Em ambos os estudos, as mudanças médias no IPSS dos valores basais até a última medida foram estatisticamente significantes e maiores para os grupos tratados com RAPAFLO® do que para aqueles tratados com placebo (Tabela 1 e Figuras 2 e 3).

Tabela 1 – Mudanças médias nos valores basais do IPSS em dois estudos, randomizados, duplo-cegos, controlados

Escore Total de Sintomas	Estudo 1			Estudo 2		
	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 228)	p-value	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 229)	p-value
Basal	21.5 (5.38)	21.4 (4.91)	-	21.2 (4.88)	21.2 (4.92)	-
Mudança em 3 a 4 dias	-3.9 (5.40)	-2.0 (4.34)	< 0.0001	-4.4 (5.12)	-2.5 (4.39)	< 0.0001
Mudança na semana 12/ LOCF	-6.5 (6.73)	-3.6 (5.85)	< 0.0001	-6.3 (6.54)	-3.4 (5.83)	< 0.0001

LOCF – última observação feita, para aqueles que não tinham dados na semana 12.

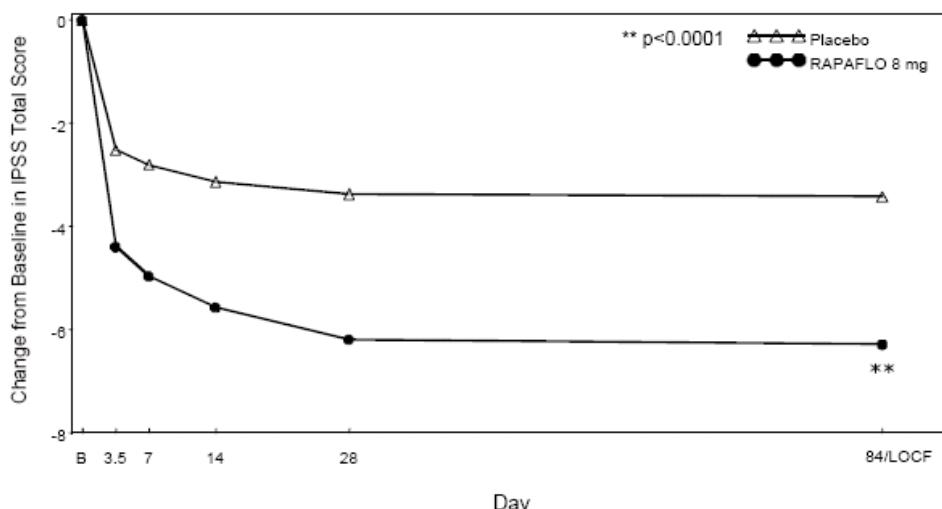
Figura 1 – Mudanças médias nos valores basais do IPSS por grupo de tratamento e visita no Estudo 1



B – determinação dos valores basais feita no dia 1 do estudo, antes da primeira dose. Os valores subsequentes são dados observados, com exceção dos valores LOCF.

LOCF – última observação feita, para aqueles que não completaram as 12 semanas de tratamento.

Figura 2 – Mudanças médias nos valores basais do IPSS por grupo de tratamento e visita no Estudo 2



B – determinação dos valores basais feita no dia 1 do estudo, antes da primeira dose. Os valores subsequentes são dados observados, com exceção dos valores LOCF.

LOCF – última observação feita, para aqueles que não completaram as 12 semanas de tratamento.

O escore IPSS total médio para os grupos em tratamento com **RAPAFLO®** uma vez ao dia mostrou uma queda, que se iniciou na primeira observação programada e permaneceu por todo o período (12 semanas) de tratamento nos dois estudos.

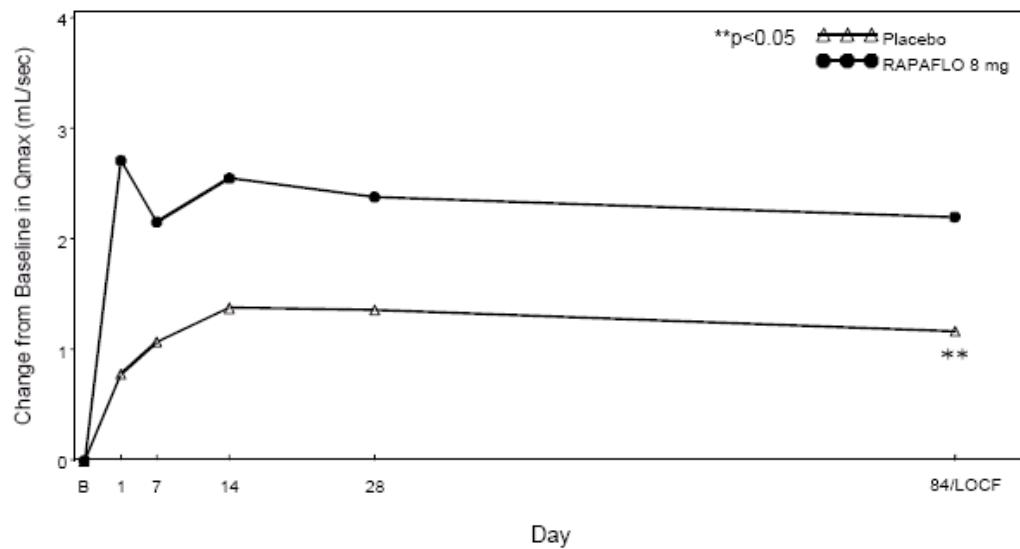
Nos dois estudos, **RAPAFLO®** produziu aumentos estatisticamente significantes na taxa máxima de fluxo urinário dos valores basais até a última observação (semana 12) em comparação com placebo (tabela 2 e figuras 3 e 4). Em ambos os estudos, o pico médio do fluxo aumentou, iniciando na primeira observação programada no dia 1, e se manteve maior que os valores basais durante as 12 semanas de tratamento.

Tabela 2 – Mudança média (DP) nos valores basais da taxa de fluxo urinário máximo (mL/s) em dois estudos randomizados, controlados, duplo-cegos

Qmáx média (mL/s)	Estudo 1			Estudo 2		
	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 228)	p-value	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 229)	p-value
Basal	9.0 (2.60)	9.0 (2.85)	-	8.4 (2.48)	8.7 (2.67)	-
Mudança em 2 a 6 horas	2.7 (3.48)	0.8 (3.05)	< 0.0001	2.9 (3.41)	2.1 (4.26)	0.0494
Mudança na semana 12/ LOCF	2.2 (4.31)	1.2 (3.81)	0.0060	2.9 (4.53)	1.9 (4.82)	0.0431

LOCF – última observação feita, para aqueles que não tinham dados na semana 12.

Figura 4 – Mudanças médias nos valores basais de Qmáx (mL/s) por grupo de tratamento e visita no estudo 1



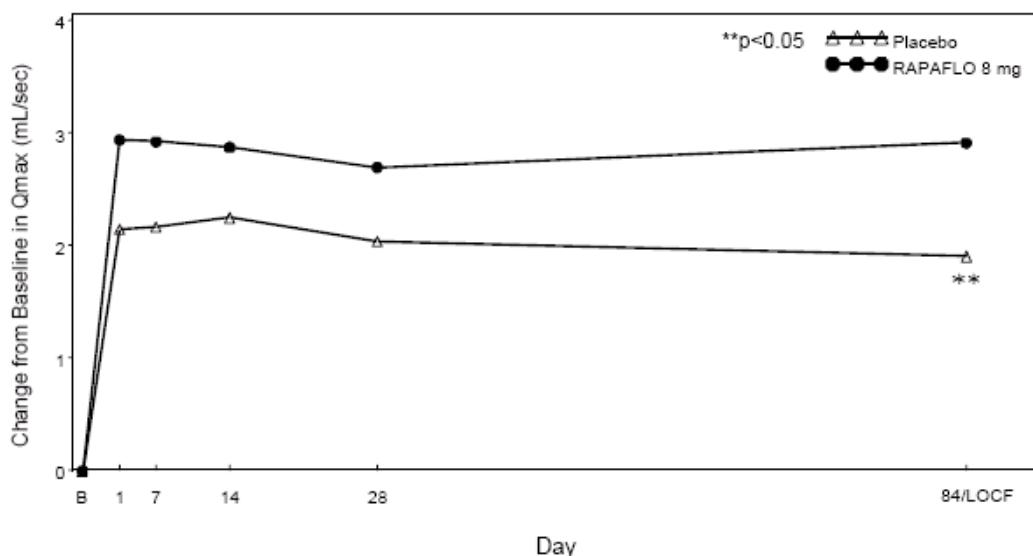
B – determinação dos valores basais feita no dia 1 do estudo, antes da primeira dose. Os valores subsequentes são dados observados, com exceção dos valores LOCF.

LOCF – última observação feita, para aqueles que não completaram as 12 semanas de tratamento.

Nota – A primeira avaliação de Qmáx no dia 1 foi feita 2 – 6 horas após a administração da primeira dose.

Nota – As medidas a cada visita foram marcadas para 2 – 6 horas após a administração do medicamento (aproximadamente no pico de concentração plasmática da silodosina).

Figura 5 – Mudanças médias nos valores basais de Qmáx (mL/s) por grupo de tratamento e visita no estudo 2



B – determinação dos valores basais feita no dia 1 do estudo, antes da primeira dose. Os valores subsequentes são dados observados, com exceção dos valores LOCF.

LOCF – última observação feita, para aqueles que não completaram as 12 semanas de tratamento.

Nota – a primeira avaliação de $Q_{\text{máx}}$ no dia 1 foi feita 2 – 6 horas após a administração da primeira dose.

Nota – as medidas a cada visita foram marcadas para 2 – 6 horas após a administração do medicamento (aproximadamente no pico de concentração plasmática da silodosina).

Referências bibliográficas:

1. Rapid efficacy of the highly selective $\alpha(1a)$ -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. *J Urol* 2009;181:2634–2640.
2. Effect of silodosin on specific urinary symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: analysis of international prostate symptom scores in 2 phase III clinical studies. Gittelman MC, Marks LS, Hill LA, Volinn W, Hoel G. *Open Access Journal of Urology* 2011;3:1-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A silodosina é um antagonista seletivo dos receptores α 1-adrenérgicos pós-sinápticos, localizados na próstata, base da bexiga, colo da bexiga, cápsula prostática e uretra prostática. O bloqueio destes receptores α 1-adrenérgicos causa o relaxamento do músculo liso destes tecidos, resultando em melhora do fluxo urinário e redução dos sintomas da HPB.

Um estudo *in vitro* avaliou a afinidade da silodosina por três subtipos de receptores α 1-adrenérgicos (α 1A, α 1B e α 1D). Os resultados desse estudo demonstram que a silodosina tem alta afinidade de ligação ao receptor subtipo α 1A.

Propriedades Farmacodinâmicas

Efeitos ortostáticos

Foi conduzido um teste para verificação de hipotensão postural após 2 a 6 horas da primeira dose em dois estudos clínicos, duplo-cegos e controlados por placebo. Após permanecer em posição supina por 5 minutos, foi solicitado ao paciente que se levantasse. A pressão sanguínea e a frequência cardíaca foram medidas em 1 e 3 minutos após levantar. Resultado positivo foi definido como redução de > 30 mmHg na pressão sistólica, ou uma redução de > 20 mmHg na pressão diastólica, ou um aumento de 20 bpm na frequência cardíaca.

Tempo da medida	Resultado	RAPAFLO N=466 n (%)	Placebo N= 457 n (%)
1 minuto	Negativo	459 (98.7)	454 (99.6)
	Positivo	6 (1.3)	2 (0.4)
3 minutos	Negativo	456 (98.1)	454 (99.6)
	Positivo	9 (1.9)	2 (0.4)

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito do RAPAFLO® no intervalo QT foi avaliado em um estudo duplo-cego, paralelo, randomizado, com controle ativo (moxifloxacino) e placebo em 189 homens sadios, com idade entre 18 e 45 anos. Eles receberam RAPAFLO® 8 mg, RAPAFLO® 24 mg ou placebo uma vez ao dia por 5 dias, ou uma dose única de moxifloxacino 400 mg no dia 5. A dose de 24 mg de RAPAFLO® foi escolhida por alcançar concentrações plasmáticas de silodosina que podem ser observadas na pior situação de exposição (ou seja, no aparecimento de doença renal concomitante ou no uso de inibidores potentes do CYP3A4). O intervalo QT foi medido durante um período de 24 horas após a dose no dia 5 (em estado de equilíbrio da silodosina).

O RAPAFLO® não foi associado com aumento no intervalo QT individual corrigido (QTcI) em nenhum momento durante a medição, enquanto o moxifloxacino, o controle ativo, foi associado com um aumento máximo de 9,59 ms no QTcI.

Não há relatos de *Torsades de Pointes* na experiência pós-comercialização da silodosina.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética da silodosina foi avaliada em homens adultos em doses de 0,1 a 24 mg por dia. A farmacocinética é linear nessa faixa de dosagem.

Absorção

As características farmacocinéticas da silodosina 8 mg administrada uma vez ao dia foram determinadas em um estudo de doses múltiplas com 7 dias de duração, conduzido em 19 homens sadios com idade \geq 45 anos. Nesse estudo, os valores máximos de concentração plasmática ($C_{\text{máx}}$) foram de $61,6 \pm 27,54$ ng/mL, alcançados em ($T_{\text{máx}}$) $2,6 \pm 0,9$ horas. A meia-vida de eliminação da silodosina é de $13,3 \pm 8,07$ horas.

A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 32%.

A administração concomitante com uma dieta moderada reduziu a $C_{\text{máx}}$ em cerca de 18 - 43% e a ASC em 4 – 49% em três estudos diferentes.

Distribuição

A silodosina apresenta um volume de distribuição aparente de 49,5L e ligação às proteínas plasmáticas de 97%.

Metabolismo

A silodosina sofre extenso metabolismo pelas vias da glucuronidação, desidrogenase e citocromo P450 3A4 (CYP3A4). O principal metabólito da silodosina é um conjugado glucuronídeo (KMD-3212G) que é formado via conjugação direta com UDP-glucuronosiltransferase 2B7 (UGT2B7). A administração concomitante com inibidores da UGT2B7 (probenecida, ácido valpróico, fluconazol) pode aumentar a exposição à silodosina. O KMD-3212G, que mostrou atividade *in vitro*, tem longa meia-vida de eliminação (aproximadamente 24h) e atinge níveis de exposição plasmática (ASC) aproximadamente 4 vezes maiores que a silodosina. O segundo principal metabólito (KMD-3293) é formado via desidrogenase alcoólica e aldeído desidrogenase e atinge níveis de exposição plasmática semelhantes aos da silodosina. Não se espera que o KMD-3293 contribua significativamente para a atividade farmacológica do **RAPAFLO®**.

Excreção

Após administração oral de silodosina marcada (^{14}C), a recuperação de radioatividade após 10 dias foi aproximadamente de 33,5% na urina e 54,9% nas fezes. Após administração intravenosa, a depuração plasmática de silodosina foi de aproximadamente 10L/h.

Populações especiais

- Raça: não foram conduzidos estudos clínicos específicos para avaliar o efeito de raça. Entretanto, os dados clínicos disponíveis sugerem que não há diferenças de importância clínica.
- Idosos: em um estudo comparando 12 homens idosos (média de 69 anos) com 9 homens jovens (média de 24 anos), a exposição (ASC) e a meia-vida de eliminação da silodosina foram aproximadamente 15% e 20% maiores, respectivamente, nos homens idosos. Não foram observadas diferenças na $C_{\text{máx}}$.
- Crianças: **RAPAFLO®** não foi testado em pacientes com menos de 18 anos.
- Insuficiência renal: em um estudo com seis pacientes com insuficiência renal moderada, a ASC de silodosina total (livre e conjugada), $C_{\text{máx}}$ e meia-vida de eliminação foram 3,2; 3,1 e 2 vezes maiores, respectivamente, quando comparadas com sete sujeitos com função renal normal. A ASC e $C_{\text{máx}}$ de silodosina livre foram 2 e 1,5 vezes maiores, respectivamente, nos pacientes com insuficiência renal moderada quando comparados com controles normais. Em estudos clínicos controlados e não controlados, a incidência de hipotensão ortostática e vertigem foi maior nos pacientes com insuficiência renal moderada tratados com **RAPAFLO®** 8 mg por dia que em sujeitos normais ou com insuficiência renal leve.
- Insuficiência hepática: em um estudo comparando nove homens com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) com nove homens sadios, a farmacocinética em dose única de silodosina não foi significativamente alterada nos pacientes com insuficiência hepática. Não é necessário fazer ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. A farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática grave não foi estudada.

Interações com outros medicamentos

- Inibidores do CYP3A4: dois estudos de interação foram conduzidos nos quais uma única dose oral de silodosina foi administrada conjuntamente com cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, nas doses de 400 e 200 mg, respectivamente, uma vez ao dia por 4 dias. A administração concomitante de 8 mg de silodosina com 400 mg de cetoconazol levou a um aumento de 3,8 vezes na $C_{\text{máx}}$ e 3,2 vezes na ASC da silodosina. A administração concomitante de 4 mg de silodosina com 200 mg de cetoconazol levou a aumentos semelhantes: 3,7 e 2,9 na $C_{\text{máx}}$ e ASC da silodosina, respectivamente. Dessa forma, a silodosina é contraindicada para administração concomitante com inibidores potentes do CYP3A4. O efeito de inibidores moderados do CYP3A4 na farmacocinética da silodosina não foi estudado, mas devido ao risco potencial de aumento na exposição, deve ser tomado cuidado ao administrar a silodosina com inibidores moderados do CYP3A4, particularmente com aqueles que também inibem a glicoproteína P (por exemplo: verapamil e eritromicina).
- Inibidores da glicoproteína P (P-gp): estudos *in vitro* mostraram que a silodosina é substrato da P-gp. Estudos de interação com inibidores potentes da P-gp não foram realizados. Entretanto, no estudo realizado com cetoconazol, que também inibe a P-gp, foi observado um aumento significativo na exposição. A inibição da P-gp pode levar a aumentos na concentração de silodosina, portanto, a silodosina não é recomendada a pacientes em uso de inibidores potentes da P-gp (por exemplo: ciclosporina).
- Digoxina: o efeito da silodosina na farmacocinética da digoxina foi avaliado num estudo de doses múltiplas em 16 homens, com idades entre 18 e 45 anos. Foram administradas duas doses iniciais de 0,5 mg de digoxina no primeiro dia, doses diárias de 0,25 mg de digoxina isolada nos setes dias subsequentes e 0,25 mg de digoxina concomitante com 4 mg de silodosina nos últimos sete dias. Não houve diferenças significativas entre as ASC e $C_{\text{máx}}$ da digoxina administrada isoladamente ou concomitantemente com silodosina.
- Outras enzimas metabólicas e transportadores: estudos *in vitro* indicaram que não é provável que a administração de silodosina iniba a atividade de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, ou induza a atividade de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 e P-gp.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RAPAFLO® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à silodosina ou algum componente da formulação.

RAPAFLO® não deve ser administrado em pacientes com insuficiência hepática grave (escore de Child-Pugh ≥ 10).

RAPAFLO® não deve ser administrado em pacientes com insuficiência renal grave ($\text{CCr} < 30$ mL/min).

RAPAFLO® não deve ser administrado em pacientes em uso concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo: cetoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir).

RAPAFLO® não deve ser administrado em pacientes em uso concomitante de alfa-bloqueadores (prazosina, terazosina, doxazosina).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos ortostáticos

Pode ocorrer o desenvolvimento de hipotensão postural, com ou sem sintomas (por exemplo: vertigem) no início do tratamento com **RAPAFLO®**. Assim como com outros bloqueadores alfa-adrenérgicos, há possibilidade de síncope. Os pacientes devem ser advertidos sobre cuidados ao dirigir, operar máquinas e realizar tarefas perigosas no início do tratamento.

Insuficiência renal

Foram observadas concentrações plasmáticas (ASC e C_{max}) de silodosina aproximadamente três vezes maiores em pacientes com insuficiência renal moderada que em sujeitos com função renal normal, e meia-vida duas vezes mais longa. A dose de **RAPAFLO®** deve ser reduzida para 4 mg em pacientes com insuficiência renal moderada e os mesmos devem ser monitorados para verificação de eventos adversos. O uso de **RAPAFLO®** é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática

O uso de **RAPAFLO®** em pacientes com insuficiência hepática grave não foi estudado, e, portanto, ele não deve ser prescrito para esses pacientes.

Interações farmacodinâmicas

Não foi realizado um estudo específico para avaliar a interação de anti-hipertensivos e silodosina, mas os pacientes nos estudos de fase 3 em uso concomitante de anti-hipertensivos e **RAPAFLO®** não apresentaram aumento significativo na incidência de síncope, vertigem ou ortostase. Ainda assim, deve-se tomar cuidado no uso concomitante com anti-hipertensivos e monitorar os pacientes para verificação de eventos adversos.

Também se deve tomar cuidado quando medicamentos α-adrenérgicos são coadministrados com inibidores da PDE5, uma vez que ambos são vasodilatadores e podem causar queda da pressão sanguínea. O uso concomitante dessas duas classes de medicamentos pode causar hipotensão.

Carcinoma prostático

Carcinoma prostático e hiperplasia prostática benigna (HPB) apresentam vários dos mesmos sintomas. Essas duas patologias frequentemente coexistem. Dessa forma, os pacientes devem ser examinados antes do início do tratamento com **RAPAFLO®** para descartar a presença de carcinoma prostático.

Síndrome da Íris Flácida Intraoperatória (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS*)

A IFIS (uma variante da síndrome da pupila pequena) foi observada durante a cirurgia às cataratas em alguns doentes em tratamento ou previamente tratados com bloqueadores α1. A IFIS pode causar um aumento das complicações relacionadas com o procedimento durante a operação. O início da terapêutica com **RAPAFLO®** não é recomendado em doentes para os quais está programada cirurgia às cataratas. Recomenda-se a interrupção do tratamento com um bloqueador α1 1 a 2 semanas antes da cirurgia às cataratas. No entanto, o benefício e duração da suspensão da terapêutica antes da cirurgia às cataratas ainda não foram estabelecidos. Durante a avaliação pré-operatória, os oftalmologistas e as equipes de oftalmologia devem considerar se os doentes programados para cirurgia às cataratas estão a ser ou foram tratados com **RAPAFLO®**, de modo a garantir que serão tomadas as medidas apropriadas para controlar a IFIS durante a cirurgia.

Populações especiais

Gravidez e amamentação: **RAPAFLO®** não é indicado para uso por mulheres. Não foram observados efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em estudos com animais. Não se sabe se a silodosina é excretada no leite materno.

Crianças (< 18 anos): **RAPAFLO®** não é indicado para uso em crianças.

Idosos (> 65 anos): em um estudo clínico, pacientes idosos tratados com **RAPAFLO®** apresentaram maior incidência de hipotensão ortostática que o placebo. Fora isso, não há diferenças significativas em segurança ou eficácia entre pacientes idosos ou mais jovens.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores do CYP3A4

Em um estudo de inibição metabólica, demonstrou-se que a administração concomitante de silodosina com 400 mg de cetoconazol (inibidor potente do CYP3A4) provocou aumento na ASC e C_{max} da silodosina. O uso de outros inibidores potentes, como itraconazol ou ritonavir, pode aumentar as concentrações de silodosina, portanto a administração concomitante de **RAPAFLO®** com inibidores potentes do CYP3A4 é contraindicada. O efeito do uso de inibidores moderados do CYP3A4 (por exemplo: diltiazem, eritromicina, verapamil) na farmacocinética da silodosina não foi estudado. Seu uso concomitante pode aumentar as concentrações de **RAPAFLO®**. É indicado o monitoramento de eventos adversos nos pacientes em tratamento simultâneo com **RAPAFLO®** e algum inibidor moderado do CYP3A4.

Inibidores da glicoproteína P (P-gp)

Estudos *in vitro* mostraram que a silodosina é substrato para a P-gp e que a sua inibição pode levar a um aumento na concentração de silodosina. Dessa forma, não se recomenda o uso de **RAPAFLO®** em pacientes em tratamento com inibidores potentes da P-gp, como a ciclosporina.

Alfa-bloqueadores

As interações farmacodinâmicas entre silodosina e outros alfa-bloqueadores não foram estudadas. Entretanto, uma vez que essas interações podem ocorrer, **RAPAFLO®** não deve ser usado em combinação com outros alfa-bloqueadores.

Digoxina

Não é necessário ajuste de dose.

Inibidores da fosfodiesterase específica tipo 5 (PDE5)

A administração conjunta de **RAPAFLO®** com uma dose única de 100 mg de sildenafil ou 20 mg de tadalafila foi avaliada em um estudo com 24 homens saudáveis. Durante o período de monitoramento (24 horas), o número de resultados positivos no teste ortostático foi maior no grupo recebendo **RAPAFLO®** mais o inibidor de PDE5, que no grupo recebendo apenas **RAPAFLO®**. Não houve relato de sintomas ortostáticos ou vertigem nos sujeitos que receberam **RAPAFLO®** mais um inibidor da PDE5.

Anti-hipertensivos

As interações farmacodinâmicas entre a silodosina e anti-hipertensivos não foram rigorosamente estudadas em um estudo clínico. Entretanto, aproximadamente um terço dos pacientes nos estudos clínicos usava algum medicamento anti-hipertensivo concomitantemente com **RAPAFLO®**. A incidência de vertigem e hipotensão ortostática nesses pacientes foi maior que na população em geral fazendo uso de silodosina (4,6% versus 3,8% e 3,4% versus 3,2%, respectivamente). Dessa forma, o uso concomitante de anti-hipertensivos e silodosina deve ser avaliado com cuidado e monitorado para verificação de eventos adversos.

Alimentos

O efeito de uma dieta moderada em termos de teor de gordura e calorias na farmacocinética da silodosina foi variável e reduziu C_{máx} (18 a 43%) e ASC (4 – 49%) em três estudos diferentes. Os estudos de eficácia e segurança do RAPAFLO® sempre foram conduzidos com alimentos. Os pacientes devem ser instruídos a tomar silodosina com uma refeição para reduzir o risco de aparecimento de eventos adversos.

Resultados de exames laboratoriais

Não foram observadas interações com exames laboratoriais durante as avaliações clínicas. O tratamento com RAPAFLO® por até 52 semanas não teve nenhum efeito no antígeno prostático específico (PSA).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RAPAFLO® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.

O produto tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

As cápsulas de RAPAFLO® 4 mg têm as seguintes características: cápsula branca, opaca, com a gravação "WATSON 151" na tampa e "4 mg" no corpo. A gravação está disposta em torno da cápsula.

As cápsulas de RAPAFLO® 8 mg têm as seguintes características: cápsula branca, opaca, com a gravação "WATSON 152" na tampa e "8 mg" no corpo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas de RAPAFLO® devem ser ingeridas inteiras, por via oral, uma vez ao dia, juntamente com uma refeição.

A dose usual de RAPAFLO® é de 8 mg por dia.

Populações especiais

– Insuficiência renal: RAPAFLO® é contraindicado para pacientes com insuficiência renal grave (CCr < 30 mL/min). Em pacientes com insuficiência renal moderada (CCr 30 - 50 mL/min), a dose deve ser reduzida para 4 mg uma vez ao dia, administrada com uma das refeições. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve (CCr 50 - 80 mL/min).

– Insuficiência hepática: o uso de RAPAFLO® em pacientes com insuficiência hepática grave (escore de Child-Pugh ≥ 10) não foi estudado e, portanto, seu uso é contraindicado nessa população. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação adversa mais comum observada nos estudos clínicos controlados com o uso de silodosina foi a ejaculação retrógrada (2.8% dos pacientes em uso de RAPAFLO® 8 mg por 12 semanas). Esse efeito é reversível e não representa risco à saúde do paciente.

Outras reações adversas observadas nos estudos clínicos foram:

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): vertigem, diarreia, hipotensão ortostática, cefaleia, nasofaringite e congestão nasal.

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): síncope, perda de consciência.

Experiência pós-comercialização:

Após a comercialização foram relatadas as seguintes reações adversas em pacientes que utilizavam RAPAFLO®, independentemente da determinação de causalidade e frequência:

Efeitos oculares: síndrome da íris flácida intraoperatória.

Efeitos na pele: erupção tóxica, púrpura, rash cutâneo, prurido e urticária.

Efeitos hepáticos: icterícia, insuficiência hepática associada ao aumento de transaminases.

Desordens do sistema imunológico: reações alérgicas não limitadas a reações dermatológicas, incluindo inchaço da língua e edema faríngeo, resultando em graves consequências.

Síndrome da Íris Flácida Intraoperatória (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS)

A IFIS (uma variante da síndrome da pupila pequena) foi observada durante a cirurgia às cataratas em alguns doentes em tratamento ou previamente tratados com bloqueadores α1. A IFIS pode causar um aumento das complicações relacionadas com o procedimento durante a operação. O início da terapêutica com RAPAFLO® não é recomendado em doentes para os quais está programada cirurgia às cataratas. Recomenda-se a interrupção do tratamento com um bloqueador α1 1 a 2 semanas antes da cirurgia às cataratas, no entanto, o benefício e duração da suspensão da terapêutica antes da cirurgia às cataratas ainda não foram estabelecidos. Durante a avaliação pré-operatória, os oftalmologistas e as equipes de oftalmologia devem considerar se os doentes programados para cirurgia às cataratas estão a ser ou foram tratados com RAPAFLO® de modo a garantir que serão tomadas as medidas apropriadas para controlar a IFIS durante a cirurgia.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

RAPAFLO® foi avaliado em doses de até 48 mg/dia em homens saudáveis. O efeito adverso limitante da dose foi hipotensão postural.

No caso de uma superdose que cause hipotensão, devem ser tomadas medidas de assistência cardiovascular. A restauração da pressão sanguínea e normalização da frequência cardíaca devem ser feitas mantendo-se o paciente em posição supina. Se isso não for suficiente, deve-se considerar a administração de fluidos via intravenosa. Se necessário, podem ser utilizados vasopressores e a função renal deve ser monitorada e mantida, conforme a necessidade. Como a ligação da silodosina às proteínas plasmáticas é alta (97%), é pouco provável que diálise traga algum benefício.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.0492.0204
Farm. Resp.: Luis Carlos de Oliveira - CRF-RJ n° 7796

Fabricado por:

Watson Laboratories, Inc.
311 Bonnie Circle, Corona, CA, 92880-2882,
Estados Unidos da América.

Ou

Fabricado por:

Balkanpharma-Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Street, Dupnitsa, 2600 Bulgária.

Importado e embalado por:

Actavis Farmacêutica Ltda.
Rua Barão de Petrópolis, 311, Rio de Janeiro - RJ
CEP 20.251-061
CNPJ 33.150.764/0001-12

Indústria Brasileira.

Sob licença de:

Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.
Nagano, Japão.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



RECICLÁVEL

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em dia/mês/ano.

CI: 03.10xxx
B/RPF/VPS/001

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/04/2015	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2013	0401720/13-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de Indústria do produto - Razão social	09/09/2013	Dizeres legais – Alteração da logo e da razão social de “Arrow Farmacêutica Ltda” para “Actavis Farmacêutica Ltda”.	VP e VPS	Embalagens com 30 cápsulas gelatinosas duras brancas de 4 mg e 8 mg.
			24/05/2013	0414454/13-6	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AE) de Ind do produto sujeito controle especial- Razão social	16/09/2013			
			10/02/2015	0133089/15-6	Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	09/03/2015	Atualização dos Dizeres legais (Inclusão de local de fabricação – Balkanpharma-Dupnitsa AD)		
04/09/2013	0743408/13-1	Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	4/09/2013	0743408/13-1	Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	4/09/2013	Envio inicial do texto de bula.	VP e VPS	Embalagens com 6,7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60 ou 90 cápsulas gelatinosas duras brancas de 4 mg e 8 mg.