1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silodyx 4 mg harde capsules
Silodyx 8 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Silodyx 4 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 4 mg silodosine.

Silodyx 8 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 8 mg silodosine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Silodyx 4 mg harde capsules
Gele, ondoorzichtige, harde gelatinecapsule, maat 3 (ongeveer 15,9 x 5,8 mm).

Silodyx 8 mg harde capsules
Witte, ondoorzichtige, harde gelatinecapsule, maat 0 (ongeveer 21,7 x 7,6 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de tekenen en symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH) bij volwassen mannen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is dagelijks één capsule Silodyx 8 mg. Voor speciale patiënten populaties wordt een dosis aanbevolen van dagelijks één capsule Silodyx 4 mg (zie hieronder).

Ouderen
Voor oudere patiënten is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis
Bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (CL_{CR} ≥ 50 tot ≤ 80 ml/min) is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.
Bij patiënten met een matig-ernstige nierfunctiestoornis (CL_{CR} ≥ 30 tot < 50 ml/min) wordt een startdosis van eenmaal daags 4 mg aanbevolen, wat na één week behandeling kan worden verhoogd tot eenmaal daags 8 mg, afhankelijk van de respons van de individuele patiënt. Het gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CL_{CR} < 30 ml/min) wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis
Voor patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.
Omdat hierover geen gegevens beschikbaar zijn, wordt het gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Silodyx bij pediatrische patiënten voor de indicatie van benigne prostaathyperplasie (BPH).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
De capsule moet met voedsel worden ingenomen, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. De capsule mag niet gebroken of gekauwd worden. De capsule dient in zijn geheel te worden ingeslikt, bij voorkeur met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)
Bij sommige patiënten die α_1-blokkers gebruiken of vroeger gebruikt hebben, is tijdens cataractchirurgie IFIS (een variant van het kleine-pupilsyndroom) waargenomen. Dit kan tijdens de operatie leiden tot een toename van verrichtingscomplicaties.
Het starten van de behandeling met silodosine wordt niet aanbevolen bij patiënten voor wie cataractchirurgie gepland is. Het staken van de behandeling met een α_1-blokker 1-2 weken voorafgaand aan cataractchirurgie wordt aanbevolen, maar het voordeel en de duur van het stoppen met de behandeling voorafgaand aan cataractchirurgie zijn nog niet onderzocht.
Tijdens preoperatieve beoordeling dienen oogchirurgen en oftalmische teams vast te stellen of patiënten die cataractchirurgie moeten ondergaan met silodosine worden behandeld of hiermee in het verleden zijn behandeld, om er zeker van te zijn dat de juiste voorzorgsmaatregelen worden genomen om IFIS tijdens de operatie te kunnen ondervangen.

Orthostatische effecten
De incidentie van orthostatische effecten bij het gebruik van silodosine is zeer laag. Bij individuele patiënten kan echter een daling van de bloeddruk optreden, wat in zeldzame gevallen kan leiden syncope. Bij de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (zoals posturale duizeligheid) moet de patiënt gaan zitten of liggen totdat de symptomen zijn verdwenen. Bij patiënten met orthostatische hypotensie wordt behandeling met silodosine niet aanbevolen.

Nierfunctiestoornis
Het gebruik van silodosine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CL_{CR} < 30 ml/min) wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverfunctiestoornis
Omdat geen gegevens beschikbaar zijn over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt het gebruik van silodosine bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Prostaatcarcinoom
Omdat bij BPH en prostaatcarcinoom dezelfde symptomen kunnen optreden en deze aandoeningen naast elkaar kunnen bestaan, moeten patiënten met verdenking op BPH vóór de start van de behandeling met silodosine worden onderzocht om de aanwezigheid van prostaatcarcinoom uit te sluiten. Voorafgaand aan de behandeling en met regelmatige tussenpozen daarna moet digitaal rectaal onderzoek en indien nodig bepaling van prostaatspecifiek antigen (PSA) worden uitgevoerd.

De behandeling met silodosine leidt tot een daling van de hoeveelheid zaad die tijdens een orgasme vrijkomt, wat de mannelijke vruchtbaarheid tijdelijk kan beïnvloeden. Dit effect verdwijnt na het staken van de behandeling met silodosine (zie rubriek 4.8).

Natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Silodosine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, voornamelijk via CYP3A4, alcoholdehydrogenase en UGT2B7. Silodosine is ook een substraat voor P-glycoproteïne. Geneesmiddelen die deze enzymen en transporteiwitten remmen (zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir of ciclosporine) of induceren (zoals rifampicine, barbituraten, carbamazepine, fenytoïne), kunnen invloed hebben op de plasmaconcentraties van silodosine en van de actieve metaboliet ervan.

Alfablokkers
Er is onvoldoende informatie over veilig gebruik van silodosine in combinatie met andere α-adrenoreceptorantagonisten. Dientengevolge wordt het gelijktijdig gebruik van andere α-adrenoreceptorantagonisten niet aanbevolen.

CYP3A4-remmers
In een interactieonderzoek werd bij gelijktijdige toediening van een krachtige CYP3A4-remmer (ketoconazol 400 mg) een stijging van de maximale plasmaconcentratie van silodosine met factor 3,7 en een stijging van de blootstelling aan silodosine (d.w.z. van de AUC) met factor 3,1 waargenomen. Gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir of ciclosporine) wordt niet aanbevolen. Bij gelijktijdige toediening van silodosine met een CYP3A4-remmer van gemiddelde sterkte, zoals diltiazem, werd een stijging van de AUC van silodosine met ongeveer 30% waargenomen, maar de C_{max} en de halfwaardetijd werden niet beïnvloed. Deze verandering is klinisch niet relevant en een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk.

PDE-5-remmers
Tussen silodosine en maximale doses sildenafil of tadalafil zijn minimale farmacodynamische interacties waargenomen. In een placebogecontroleerd onderzoek bij 24 proefpersonen in leeftijd variërend van 45-78 jaar die silodosine ontvingen, induceerde gelijktijdige toediening van sildenafil 100 mg of tadalafil 20 mg geen klinische belangrijke gemiddelde dalingen van de systolische of de diastolische bloeddruk, wat via orthostatische tests (staand *versus* liggend) werd beoordeeld. Bij proefpersonen ouder dan 65 jaar was de gemiddelde daling op de verschillende tijdpunten tussen 5 en 15 mmHg (systolisch) en 0 en 10 mmHg (diastolisch). Positieve orthostatische tests kwamen bij gelijktijdige toediening slechts enigszins frequenter voor; er trad echter geen symptomatische orthostase of duizeligheid op. Patiënten die tegelijkertijd met silodosine ook PDE-5-remmers gebruiken, moeten op mogelijke bijwerkingen worden gecontroleerd.

Antihypertensiva
In het klinisch onderzoeksprogramma gebruikten veel patiënten gelijktijdig antihypertensiva (voornamelijk middelen die werken op het renineangiotensinesysteem, bètablokkers, calciumantagonisten en diuretica) zonder een verhoging van de incidentie van orthostatische hypotensie te ervaren. Toch is bij aanvang van het gelijktijdig gebruik van antihypertensiva voorzichtigheid geboden en patiënten moeten op mogelijke bijwerkingen worden gecontroleerd.

Digoxine
De steady-state-waarden van digoxine, een substraat van P-glycoproteïne, werden door gelijktijdige toediening van eenmaal daags silodosine 8 mg niet significant beïnvloed. Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en borstvoeding
Niet van toepassing, omdat silodosine uitsluitend voor mannelijke patiënten bedoeld is.

Vruchtbaarheid
In klinisch onderzoek is tijdens behandeling met silodosine het optreden van een ejaculatie met verminderde of afwezige zaadlozing waargenomen (zie rubriek 4.8), als gevolg van de farmacodynamische eigenschappen van silodosine. Vóór het starten van de behandeling moet de patiënt worden geïnformeerd dat dit effect kan optreden, en dat het tijdelijk de mannelijke vruchtbaarheid kan beïnvloeden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Silodyx heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het mogelijke optreden van symptomen die aan posturale hypotensie zijn gerelateerd (zoals duizeligheid) en moeten worden gewaarschuwd voor het besturen van voertuigen en het bedienen van machines totdat duidelijk is welke invloed silodosine op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In vier dubbelblinde, gecontroleerde klinische fase II-III-onderzoeken (met 931 patiënten die eenmaal daags 8 mg silodosine ontvingen en 733 patiënten die een placebo ontvingen) en in twee aanvullende-fase-onderzoeken met open label op lange termijn is de veiligheid van silodosine onderzocht. In totaal ontvingen 1.581 patiënten silodosine in een dosis van eenmaal daags 8 mg, waaronder 961 patiënten die minimaal 6 maanden en 384 patiënten die 1 jaar met dit geneesmiddel werden behandeld.

De meest voorkomende bijwerkingen van silodosine die in placebogecontroleerde klinische onderzoeken en tijdens gebruik op de lange termijn werden gemeld, waren ejaculatiestoornissen zoals retrograde ejaculatie en anejaculatie (verminderd of geen ejaculatievolume), met een frequentie van 23%. Dit kan tijdelijk de vruchtbaarheid bij de man beïnvloeden. Deze bijwerking is na staken van de behandeling binnen een paar dagen reversibel (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
In de tabel hieronder worden de bijwerkingen vermeld die in alle klinische onderzoeken samen en in de wereldwijde postmarketingervaring zijn gemeld en waarvan redelijkerwijs kan worden aangenomen dat er een causale relatie bestaat met het gebruikte geneesmiddel, ingedeeld naar lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie volgens MedDRA: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de waargenomen bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	*Zeer vaak*	*Vaak*	*Soms*	*Zelden*	*Zeer zelden*	*Niet bekend*
Immuunsysteem-aandoeningen					Allergische reacties, zoals zwelling van het gezicht, gezwollen tong en faryngeaal oedeem[1]	
Psychische stoornissen			Verminderd libido			
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid		Syncope Verminderd bewustzijn[1]		
Hartaandoeningen			Tachycardie[1]	Palpitaties[1]		
Bloedvat-aandoeningen		Orthostatische hypotensie	Hypotensie[1]			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Verstopte neus				
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Diarree	Misselijkheid Droge mond			
Lever- en gal-aandoeningen			Afwijkende uitslagen van leverfunctietests[1]			
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag[1] Pruritus[1] Urticaria[1] Geneesmiddelen-erupties[1]			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ejaculatiestoornissen, waaronder retrograde ejaculatie, anejaculatie		Erectiestoornissen			
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties						Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)

1 - Spontaan gemelde bijwerkingen in de wereldwijde postmarketingervaring (frequenties berekend uit voorvallen die in de klinische fase I-IV-onderzoeken en in niet-interventionele onderzoeken zijn gemeld).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Orthostatische hypotensie
De incidentie van orthostatische hypotensie in placebogecontroleerde klinische onderzoeken was 1,2% bij gebruik van silodosine en 1,0% bij gebruik van placebo. Orthostatische hypotensie kan af en toe leiden tot syncope (zie rubriek 4.4).

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)
Tijdens cataractchirurgie is IFIS gemeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Silodosine werd bij gezonde mannelijke proefpersonen bij doses tot maximaal 48 mg/dag onderzocht. De dosisbeperkende bijwerking was posturale hypotensie. Als de inname nog maar kort geleden is opgetreden, kan het opwekken van braken of maagspoeling worden overwogen. Als een overdosering met silodosine tot hypotensie leidt, moet cardiovasculaire ondersteuning worden geboden. Het is onwaarschijnlijk dat dialyse helpt, omdat silodosine in hoge mate (96,6%) aan eiwit wordt gebonden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urologica, alfa-adrenoreceptorantagonisten, ATC-code: G04CA04.

Werkingsmechanisme
Silodosine is in hoge mate selectief voor α_{1A}-adrenoreceptoren die zich bij de mens voornamelijk bevinden in de prostaat, de basis van de urineblaas, de hals van de urineblaas, het prostaatkapsel en de urethra van de prostaat. Blokkade van deze α_{1A}-adrenoreceptoren is er de oorzaak van dat de gladde spieren in deze weefsels ontspannen, waardoor de weerstand bij de uitgang van de blaas afneemt, zonder dat dit de contractiliteit van het gladde spierweefsel van de detrusor beïnvloedt. Hierdoor verbeteren zowel de vullingssymptomen (prikkelend) als de mictiesymptomen (obstructief) (symptomen van de lagere urinewegen *[lower urinary tract symptoms*, LUTS]) die worden geassocieerd met benigne prostaathyperplasie.
Silodosine heeft een aanzienlijk lagere affiniteit voor de α_{1B}-adrenoreceptoren die zich hoofdzakelijk in het cardiovasculair systeem bevinden. *In vitro* is aangetoond dat de α_{1A}:α_{1B}-bindingsratio van silodosine (162:1) extreem hoog is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In een dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase II-onderzoek ter bepaling van de dosis met eenmaal daags 4 of 8 mg silodosine werd bij gebruik van 8 mg silodosine (-6,8 ± 5,8, n = 90; p = 0,0018) en 4 mg silodosine (-5,7 ± 5,5, n = 88; p = 0,0355) een grotere verbetering op de *American Urologic Association Symptom Index score* (AUA-SI-score) waargenomen in vergelijking met gebruik van placebo (-4,0 ± 5,5, n = 83).

In twee placebogecontroleerde klinische fase III-onderzoeken die in de Verenigde Staten werden verricht en in één klinisch onderzoek met een placebogecontroleerde groep en een actief-gecontroleerde groep dat in Europa werd verricht, ontvingen meer dan 800 patiënten met matig-ernstige tot ernstige symptomen van BPH (*International Prostate Symptom Score,* IPSS, uitgangswaarde ≥ 13) eenmaal daags 8 mg silodosine. In alle onderzoeken werden patiënten die tijdens een 4 weken durende placebo run-in fase niet op de placebo reageerden, gerandomiseerd voor het ontvangen van de onderzoeksbehandeling. In alle onderzoeken werd bij patiënten die met silodosine werden behandeld een grotere daling waargenomen van zowel de vullingssymptomen (prikkelend) als de mictiesymptomen (obstructief) van BPH in vergelijking met placebo, wat na 12 weken behandeling werd beoordeeld. De gegevens die bij de *Intent-to-treat* populaties van elk van de onderzoeken werden waargenomen, worden hieronder getoond:

Onder-zoek	Behande-lingsgroep	Aantal patiën-ten	IPSS Totale score			IPSS Prikkelende symptomen		IPSS Obstructieve symptomen	
			Uitgangswaarde (± SD)	Verandering t.o.v. uitgangswaarde	Verschil (95% BI) *vs.* placebo	Verandering t.o.v. uitgangswaarde	Verschil (95% BI) *vs.* placebo	Verandering t.o.v. uitgangswaarde	Verschil (95% BI) *vs.* placebo
US-1	Silodosine	233	22 ± 5	-6,5	-2,8* (-3,9; -1,7)	-2,3	-0,9* (-1,4; -0,4)	-4,2	-1,9* (-2,6; -1,2)
	Placebo	228	21 ± 5	-3,6		-1,4		-2,2	
US-2	Silodosine	233	21 ± 5	-6,3	-2,9* (-4,0; -1,8)	-2,4	-1,0* (-1,5; -0,6)	-3,9	-1,8* (-2,5; -1,1)
	Placebo	229	21 ± 5	-3,4		-1,3		-2,1	
Europa	Silodosine	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)
	Tamsulosine	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 *vs.* placebo; ° p = 0,002 *vs.* placebo

In het actief-gecontroleerd klinisch onderzoek dat in Europa werd verricht, werd aangetoond dat eenmaal daags 8 mg silodosine niet inferieur was aan eenmaal daags 0,4 mg tamsulosine: het aangepaste gemiddelde verschil (95% BI) in de totale score op de IPSS tussen behandelingen was in de per-protocol-populatie 0,4 (-0,4 tot 1,1). Het responderpercentage (dat wil zeggen verbetering van de totale score op de IPSS met minimaal 25%) was in de silodosine- (68%) en de tamsulosinegroep (65%) significant hoger in vergelijking met placebo (53%).

In de aanvullende fase met open label op lange termijn van deze gecontroleerde onderzoeken ontvingen patiënten gedurende maximaal 1 jaar silodosine. De door silodosine geïnduceerde verbetering van de symptomen in week 12 van de behandeling werd gedurende 1 jaar gehandhaafd.

In een in Europa uitgevoerd klinisch fase IV-onderzoek met een gemiddelde baseline IPSS totaalscore van 18,9 punten, was 77,1% responder op silodosine (beoordeeld op basis van een verandering ten opzichte van de baseline IPSS totaalscore van minimaal 25%). Bij benadering de helft van de patiënten meldde een verbetering van de meest hinderlijke symptomen die bij baseline waren gemeld (bijv. nycturie, toegenomen frequentie, minder krachtige straal, toegenomen aandrang, nadruppelen en niet volledige blaaslediging) zoals beoordeeld met behulp van de ICS-vragenlijst voor mannen.

In alle klinische onderzoeken die met silodosine werden verricht, werd in liggende houding geen significante daling van de bloeddruk waargenomen.

Dagelijkse toediening van 8 mg en 24 mg silodosine had geen statistisch significant effect op de ECG-intervallen of op de cardiale repolarisatie ten opzichte van placebo.

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Silodyx in alle subgroepen van pediatrische patiënten met BPH (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van silodosine en van de belangrijkste metabolieten daarvan is bij volwassen mannelijke proefpersonen met en zonder BPH onderzocht na enkelvoudige en meervoudige toediening van doses variërend van 0,1 mg tot 48 mg per dag. De farmacokinetiek van silodosine is in dit hele dosisbereik lineair.
De blootstelling aan de belangrijkste metaboliet in plasma, silodosine glucuronide (KMD-3213G), is bij steady-state ongeveer 3 maal hoger dan die van de moederstof. Silodosine en de glucuronide ervan bereiken steady-state na respectievelijk 3 dagen en 5 dagen behandeling.

Absorptie
Oraal toegediend silodosine wordt goed geabsorbeerd en de absorptie is dosisproportioneel. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 32%.
Een *in vitro*-onderzoek met Caco-2-cellen toonde aan dat silodosine een substraat is voor P-glycoproteïne.
Voedsel verlaagt de C_{max} met ongeveer 30%, verhoogt de t_{max} met ongeveer 1 uur en heeft weinig invloed op de AUC.
Bij gezonde mannelijke proefpersonen binnen het beoogde leeftijdsbereik (n = 16, gemiddelde leeftijd 55 ± 8 jaar) werden na orale toediening van 8 mg gedurende 7 dagen eenmaal daags onmiddellijk na het ontbijt de volgende farmacokinetische parameters verkregen: C_{max} 87 ± 51 ng/ml (SD), t_{max} 2,5 uur (bereik 1,0-3,0), AUC 433 ± 286 ng • u/ml.

Distributie
Silodosine heeft een distributievolume van 0,81 l/kg en wordt voor 96,6% aan plasma-eiwitten gebonden. Het verspreidt zich niet in bloedcellen.
De eiwitbinding van silodosine glucuronide is 91%.

Biotransformatie
Silodosine wordt via glucuronidatie (UGT2B7), alcohol- en aldehydedehydrogenase en oxidatieve routes, voornamelijk CYP3A4, uitgebreid gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliet in plasma, het glucuronide-conjugaat van silodosine (KMD-3213G), waarvan is aangetoond dat het *in vitro* actief is, heeft een verlengde halfwaardetijd (ongeveer 24 uur) en bereikt plasmaconcentraties die ongeveer vier maal zo hoog zijn als die van silodosine. *In vitro*-gegevens wijzen erop dat silodosine geen potentieel heeft voor het remmen of induceren van cytochroom P450-enzymsystemen.

Eliminatie
Na orale toediening van ^{14}C-gelabelde silodosine werd na 7 dagen ongeveer 33,5% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden en 54,9% in de feces. De lichaamsklaring van silodosine was ongeveer 0,28 l/u/kg. Silodosine wordt voornamelijk als metabolieten uitgescheiden, in urine worden zeer kleine hoeveelheden onveranderd geneesmiddel teruggevonden. De terminale halfwaardetijd van de moederstof en de glucuronide ervan is respectievelijk ongeveer 11 uur en 18 uur.

Speciale populaties

Ouderen
Blootstelling aan silodosine en de belangrijkste metabolieten ervan verandert niet significant met de leeftijd, zelfs niet bij patiënten ouder dan 75 jaar.

Pediatrische patiënten
Silodosine is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Leverfunctiestoornis
In een onderzoek met enkelvoudige dosis veranderde de farmacokinetiek van silodosine bij negen patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-scores 7 tot 9) niet in vergelijking met die van negen gezonde vrijwilligers. De resultaten van dit onderzoek moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat patiënten die aan het onderzoek deelnamen normale biochemische waarden hadden, wat op een normale metabole werking duidt, terwijl deze patiënten op basis van ascites en hepatische encefalopathie waren geclassificeerd als patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis.
De farmacokinetiek van silodosine is bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis niet bestudeerd.

Nierfunctiestoornis
In een onderzoek met een enkelvoudige dosis resulteerde blootstelling aan (ongebonden) silodosine bij patiënten met een lichte (n = 8) of matig-ernstige nierfunctiestoornis (n = 8) gemiddeld in een stijging van de C_{max} (met een factor 1,6) en de AUC (met een factor 1,7) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie (n = 8). Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (n = 5) steeg de blootstelling met een factor 2,2 voor C_{max} en met een factor 3,7 voor AUC. Ook de blootstelling aan de belangrijkste metabolieten, silodosine glucuronide en KMD-3293, steeg.
Controle van de plasmaconcentraties in een klinisch fase III-onderzoek toonde aan dat de waarden van totaal silodosine na 4 weken behandeling bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (n = 70) niet veranderden in vergelijking met die van patiënten met een normale nierfunctie (n = 155), terwijl de waarden bij patiënten met een matig-ernstige nierfunctiestoornis (n = 7) gemiddeld verdubbelden.
Een beoordeling van de veiligheidsgegevens van de patiënten die aan alle klinische onderzoeken deelnamen, geeft geen aanwijzingen dat een lichte nierfunctiestoornis (n = 487) tijdens behandeling met silodosine een extra risico voor de veiligheid oplevert (zoals een toename van de duizeligheid of orthostatische hypotensie) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie (n = 955). Dus is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Omdat bij patiënten met een matig-ernstige nierfunctiestoornis (n = 35) slechts beperkt ervaring is opgedaan, wordt een lagere startdosis van 4 mg aanbevolen. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis wordt toediening van Silodyx niet aanbevolen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, carcinogeen, mutageen en teratogeen potentieel. Effecten bij dieren (invloed op de schildklier bij knaagdieren) werden uitsluitend waargenomen na een blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.
Bij mannetjesratten werd een verminderde vruchtbaarheid waargenomen bij blootstelling die ongeveer tweemaal zo hoog was als de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosering voor mensen. Het waargenomen effect was reversibel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Silodyx 4 mg en 8 mg harde capsules

Inhoud van de capsule
Zetmeel, pregelatiniseerd (maïs)
Mannitol (E421)
Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat

Capsuleomhulsel
Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Gele ijzeroxide (E172) (alleen 4 mg capsules)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De capsules worden geleverd in blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminiumfolie, verpakt in dozen.

Verpakkingen van 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 capsules.
Multipack met 200 (2 verpakkingen van 100) capsules.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/607/001
EU/1/09/607/002
EU/1/09/607/003
EU/1/09/607/004
EU/1/09/607/005
EU/1/09/607/006
EU/1/09/607/007
EU/1/09/607/008
EU/1/09/607/009
EU/1/09/607/010
EU/1/09/607/011
EU/1/09/607/012
EU/1/09/607/013
EU/1/09/607/014
EU/1/09/607/015

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/01/2010
Datum van laatste verlenging: 18/09/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (https://www.ema.europa.eu).

1