

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silodosin MSN 4 mg capsule

Silodosin MSN 8 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Silodosin MSN 4 mg capsule

Fiecare capsulă conține silodosin 4 mg.

Silodosin MSN 8 mg capsule

Fiecare capsulă conține silodosin 8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Silodosin MSN 4 mg capsule

Capsule din gelatină, de mărimea "3", ce conțin o pulbere albă până la aproape albă, cu corp alb opac imprimat cu "4 mg" și capac alb opac imprimat cu "M", cu cerneală de culoare neagră.

Silodosin MSN 8 mg capsule

Capsule din gelatină, de mărimea "1", ce conțin o pulbere albă până la aproape albă, cu corp alb opac imprimat cu "8 mg" și capac alb opac imprimat cu "M" cu cerneală de culoare neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul semnelor și simptomelor hiperplaziei prostatice benigne (HPB) la bărbați adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de o capsulă de Silodosin MSN 8 mg zilnic. Pentru grupe speciale de pacienți se recomandă o capsulă de Silodosin MSN 4 mg zilnic (vezi mai jos).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și ≤ 80 ml/min).

La pacienții cu insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 ml/min) se recomandă o doză inițială de

4 mg o dată pe zi, care poate fi crescută la 8 mg o dată pe zi, după o săptămână de tratament, în funcție de răspunsul individual al pacientului. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date disponibile (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Silodosin nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația de hiperplazie prostatică benignă (HPB).

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsula trebuie administrată împreună cu alimente, de preferință la aceeași oră în fiecare zi. Capsula nu trebuie sfărâmată sau mestecată, ci înghițită întregă, de preferință cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindrom de iris flasc intraoperator (SIFI)

SIFI (o variantă a sindromului de pupilă mică) a fost observat în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă la unii pacienți aflați sub tratament cu α_1 -blocante sau care fuseseră tratați anterior cu α_1 -blocante. Acesta poate duce la complicații procedurale crescute în timpul intervențiilor chirurgicale. Nu se recomandă inițierea terapiei cu silodosin la pacienții programați pentru o intervenție chirurgicală pentru cataractă. S-a recomandat întreruperea tratamentului cu α_1 -blocante cu 1-2 săptămâni înaintea unei intervenții chirurgicale pentru cataractă, dar beneficiul și durata încetării tratamentului înaintea intervenției chirurgicale pentru cataractă nu au fost stabilite încă.

În timpul evaluării preoperatorii, medicii chirurghi și echipele de oftalmologi trebuie să ia în considerare dacă pacienții programați pentru intervenția chirurgicală pentru cataractă sunt sau au fost tratați cu silodosin, pentru a se asigura că măsurile corespunzătoare pentru abordarea terapeutică a SIFI în timpul intervenției chirurgicale sunt disponibile.

Efecte ortostatice

Incidența efectelor ortostatice în cazul administrării silodosinului este foarte mică. Cu toate acestea, la unii pacienți poate apărea o scădere a tensiunii arteriale, care duce în cazuri rare la sincopă. La primele semne de hipotensiune arterială ortostatică (cum sunt amețelile posturale), pacientul trebuie să se așeze pe un scaun sau să se întindă pe pat, până la dispariția simptomelor. Tratamentul cu silodosin nu este recomandat la pacienții cu hipotensiune arterială ortostatică.

Insuficiență renală

Utilizarea silodosinului nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} < 30 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Utilizarea silodosinului nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date disponibile la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Carcinom de prostată

Deoarece HPB și carcinomul de prostată pot prezenta aceleași simptome și pot exista concomitent, pacienții suspecți de HPB trebuie examinați înaintea începerii terapiei cu silodosin, pentru a exclude prezența carcinomului de prostată. Înaintea tratamentului și ulterior, la intervale periodice, trebuie

efectuată examinarea digitală rectală și, când este necesar, determinarea antigenului specific prostatic (PSA).

Tratamentul cu silodosin duce la o scădere a cantității de spermă ejaculată în timpul orgasmului, care poate afecta temporar fertilitatea masculină. Acest efect dispăre după întreruperea tratamentului cu silodosin (vezi pct. 4.8).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Silodosinul este metabolizat extensiv, în principal prin intermediul CYP3A4, alcool dehidrogenazei și UGT2B7. Silodosinul este, de asemenea, un substrat pentru glicoproteina P. Substanțele care au efect inhibitor (cum sunt ketoconazol, itraconazol, ritonavir sau ciclosporină) sau efect inductor (cum sunt rifampicină, barbiturice, carbamazepină, fenitoină) asupra acestor enzime și transportori pot influența concentrațiile plasmatiche ale silodosinului și metabolitului activ al acestuia.

Alfa-blocante

Informațiile existente cu privire la utilizarea în condiții de siguranță a silodosinului concomitent cu alți antagoniști ai receptorilor α -adrenergici sunt insuficiente. În consecință, nu se recomandă utilizarea concomitentă cu alți antagoniști ai receptorilor α -adrenergici.

Inhibitorii CYP3A4

Într-un studiu privind interacțiunile s-a observat o creștere de 3,7 ori a concentrațiilor plasmatiche maxime ale silodosinului și de 3,1 ori a expunerii la silodosin (adică, ASC), când s-a administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (ketoconazol 400 mg). Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt ketoconazol, itraconazol, ritonavir sau ciclosporină).

Atunci când silodosin a fost administrat concomitent cu un inhibitor al CYP3A4 cu potență moderată, cum este diltiazem, s-a observat o creștere a ASC a silodosinului cu aproximativ 30%, dar C_{max} și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu au fost influențate. Această modificare nu este relevantă din punct de vedere clinic și ajustarea dozei nu este necesară.

Inhibitori de PDE-5 (fosfodiesterază de tip 5)

În cazul administrării concomitente de silodosin cu doze maxime de sildenafil sau tadalafil s-au observat interacțiuni farmacodinamice minime. Într-un studiu controlat cu placebo, la 24 subiecți cu vârste cuprinse între 45-78 ani, cărora li s-a administrat silodosin, administrarea concomitentă a sildenafilului 100 mg sau a tadalafilului 20 mg nu a indus în medie scăderi semnificative din punct de vedere clinic ale tensiunii arteriale sistolice sau diastolice, evaluate prin teste ortostatice (în ortostatism, față de poziția supină). La subiecții cu vârsta peste 65 ani, scăderile medii în diferite momente au fost cuprinse între 5 și 15 mmHg (tensiune arterială sistolică) și 0 și 10 mmHg (tensiune arterială diastolică). Testele ortostatice pozitive au fost doar ușor mai frecvente în timpul administrării concomitente; cu toate acestea, nu au apărut hipotensiune arterială ortostatică simptomatică sau amețeli. Pacienții cărora li se administrează inhibitori ai PDE-5 concomitent cu silodosin trebuie monitorizați în vederea posibilelor reacții adverse.

Medicamente antihipertensive

În programul studiului clinic, mulți pacienți au fost tratați concomitent cu medicamente antihipertensive (în majoritate, medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, blocante beta-adrenergice, antagoniști de calciu și diuretice) fără să prezinte o creștere a incidenței hipotensiunii arteriale ortostatice. Cu toate acestea, se impune precauție când se începe administrarea concomitentă cu medicamente antihipertensive și pacienții trebuie monitorizați în vederea reacțiilor adverse posibile.

Digoxină

La starea de echilibru, concentrațiile plasmatice ale digoxinei, un substrat al glicoproteinei-P, nu au fost influențate semnificativ de administrarea concomitentă cu silodosin 8 mg o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina și alăptarea

Nu este cazul, deoarece silodosinul este indicat numai pacienților de sex masculin.

Fertilitatea

În timpul tratamentului cu silodosin, în cadrul studiilor clinice, s-a observat apariția ejaculării cu spermă redusă sau absentă (vezi pct. 4.8), din cauza proprietăților farmacodinamice ale silodosinului. Înaintea inițierii tratamentului, pacientul trebuie informat despre faptul că poate apărea acest efect, care afectează temporar fertilitatea masculină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Silodosin MSN are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați cu privire la posibilitatea apariției simptomelor legate de hipotensiunea arterială posturală (cum sunt amețelile) și trebuie avertizați să ia măsuri de precauție cu privire la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor până când cunosc modul în care administrarea silodosinului îi afectează.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța silodosinului a fost evaluată în patru studii clinice controlate, de Fază II-III, dublu-orb (care au inclus 931 pacienți cărora li s-a administrat silodosin 8 mg o dată pe zi și 733 pacienți cărora li s-a administrat placebo) și în două studii deschise, de lungă durată, în fază de extensie. În total, s-a administrat silodosin în doză de 8 mg o dată pe zi la 1581 pacienți, dintre care 961 pacienți au fost expuși timp de cel puțin 6 luni și 384 pacienți au fost expuși timp de 1 an.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cazul administrării silodosinului în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și în timpul utilizării de lungă durată au fost tulburările de ejaculare, cum sunt ejacularea retrogradă și anejacularea (volumul ejaculării redus sau absent), cu o frecvență de 23%. Aceasta poate afecta temporar fertilitatea masculină. Efectul este reversibil după câteva zile de la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice și în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, pe plan mondial, pentru care există o legătură causală rezonabilă sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse observate sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					Reacții de tip alergic, incluzând edem facial, tumefiere la nivelul limbii și edem faringian ¹	
<i>Tulburări psihice</i>			Libido scăzut			
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Amețeli		Sincopă Pierdere a conștienței ¹		
<i>Tulburări cardiace</i>			Tahicardie ¹	Palpitații ¹		
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială ortostatică	Hipotensiune arterială ¹			
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Congestie nazală				
<i>Tulburări gastro- intestinale</i>		Diaree	Greață Xerostomie			
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			Valori anormale ale testelor funcției hepatice ¹			
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			Erupție cutanată tranzitorie ¹ Prurit ¹ Urticarie ¹ Erupție determinată de medicament ¹			
<i>Tulburări ale aparaturii genital și sâmului</i>	Modificări ale ejaculării, inclusiv ejaculare retrogradă Anejaculare		Disfuncție erectilă			
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile</i>						Sindrom de iris flasc intraoperator

<i>utilizate</i>						
------------------	--	--	--	--	--	--

1 -reacții adverse provenite din raportările spontane în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, pe plan mondial (frecvențele sunt calculate pe baza evenimentelor raportate în studiile clinice de Fază I-IV și în studiile non-intervenționale).

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipotensiune arterială ortostatică

În studiile clinice controlate cu placebo, frecvența hipotensiunii arteriale ortostatice a fost de 1,2% în cazul administrării silodosinului și de 1,0% în cazul administrării unui placebo. Hipotensiunea arterială ortostatică poate duce ocazional la sincopă (vezi pct. 4.4).

Sindrom de iris flasc intraoperator (SIFI)

În timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă s-a raportat apariția SIFI (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO Tel: + 4 0757 117 259 Fax: +4 0213 163 497 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Silodosinul a fost evaluat în doze de până la 48 mg pe zi la subiecți sănătoși de sex masculin. Reacția adversă limitantă de doză a fost hipotensiunea arterială posturală. Dacă ingestia este recentă, pot fi luate în considerare provocarea de vărsături sau lavajul gastric. În cazul în care supradozajul cu silodosin determină hipotensiune arterială, trebuie luate măsuri de susținere a funcției sistemului cardiovascular. Este puțin probabil ca dializa să aibă un beneficiu semnificativ, deoarece silodosinul este legat de proteine în procent crescut (96,6%).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente urologice, antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici, codul ATC: G04CA04.

Mecanism de acțiune

Silodosinul prezintă selectivitate crescută pentru receptorii $\alpha 1A$ -adrenergici, localizați în principal la nivelul prostatei, bazei vezicii urinare, colului vezicii urinare, capsulei prostatice și uretrei prostatice. Blocarea acestor receptori $\alpha 1A$ -adrenergici provoacă relaxarea musculaturii netede de la nivelul acestor țesuturi, în acest mod scăzând rezistența orificiului vezical de ieșire, fără a afecta contractilitatea mușchiului neted detrusor. Aceasta provoacă atât ameliorarea simptomelor de acumulare (iritative), cât și a celor de evacuare (obstructive) (simptomele tractului urinar inferior, STUI), asociate cu hiperplazia prostatică benignă.

Silodosinul are o afinitate substanțial mai mică pentru receptorii $\alpha 1B$ -adrenergici, localizați în principal la nivelul sistemului cardiovascular. În cazul silodosinului, s-a demonstrat *in vitro* că raportul de legare la nivelul $\alpha 1A:\alpha 1B$ (162:1) este extrem de crescut.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic de Fază II, de stabilire a dozei, dublu-orb, controlat cu placebo, în care s-au administrat doze de silodosin 4 mg sau 8 mg o dată pe zi, s-a observat o îmbunătățire mai accentuată a punctajului indicelui simptomelor, calculat conform *American Urologic Association* (AUA) în cazul administrării dozei de silodosin 8 mg ($-6,8 \pm 5,8$, $n = 90$; $p = 0,0018$) și a dozei de silodosin 4 mg ($-5,7 \pm 5,5$, $n = 88$; $p = 0,0355$), în comparație cu administrarea de placebo ($-4,0 \pm 5,5$, $n = 83$).

În două studii clinice de Fază III, controlate cu placebo, desfășurate în Statele Unite ale Americii și într-un studiu clinic controlat cu placebo și comparator activ, desfășurat în Europa, s-a administrat doza de silodosin 8 mg o dată pe zi la peste 800 pacienți cu simptome moderate până la severe de HPB (punctajul internațional al simptomelor prostatei, PISP, valoare inițială ≥ 13). În toate studiile, pacienții care nu au răspuns la administrarea de placebo în timpul fazei de preselectie cu durata de 4 săptămâni, în care s-a administrat placebo, au fost randomizați pentru a li se administra medicamentul din cadrul studiului. În toate studiile, pacienții cărora li s-a administrat silodosin au prezentat o scădere mai mare atât a simptomelor de acumulare (iritative), cât și a celor de evacuare (obstructive) ale HPB, în comparație cu placebo, conform evaluării efectuate după 12 săptămâni de tratament. Datele fiecărui studiu, observate la populațiile de pacienți în intenție de tratament sunt prezentate mai jos:

Studiu	Braț de tratament	Nr. de pacienți	PISP Scor total			PISP Simptome iritative		PISP Simptome obstructive	
			Valoare inițială (\pm DS)	Modificare față de momentul inițial	Diferență (ÎI 95%) față de placebo	Modificare față de momentul inițial	Diferență (ÎI 95%) față de placebo	Modificare față de momentul inițial	Diferență (ÎI 95%) față de placebo
US-1	Silodosin	233	22 \pm 5	-6,5	-2,8*	-2,3	-0,9*	-4,2	-1,9*
	Placebo	228	21 \pm 5	-3,6	(-3,9; -1,7)	-1,4	(-1,4; -0,4)	-2,2	(-2,6; -1,2)
US-2	Silodosin	233	21 \pm 5	-6,3	-2,9*	-2,4	-1,0*	-3,9	-1,8*
	Placebo	229	21 \pm 5	-3,4	(-4,0; -1,8)	-1,3	(-1,5; -0,6)	-2,1	(-2,5; -1,1)
Europa	Silodosin	371	19 \pm 4	-7,0	-2,3*	-2,5	-0,7°	-4,5	-1,7*
	Tamsulosin				(-3,2; -1,4)		(-1,1; -0,2)		(-2,2; -1,1)
	Placebo	376	19 \pm 4	-6,7	-2,0*	-2,4	-0,6°	-4,2	-1,4*
		185	19 \pm 4	-4,7	(-2,9; -1,1)	-1,8	(-1,1; -0,2)	-2,9	(-2,0; -0,8)

* $p < 0,001$ față de placebo; ° $p = 0,002$ față de placebo

În studiul clinic controlat activ, desfășurat în Europa, silodosinul în doză de 8 mg o dată pe zi s-a dovedit a nu fi inferior tamsulosinului în doză de 0,4 mg o dată pe zi: diferența medie ajustată (ÎI 95%) a scorului total PISP între tratamente, la populația corespunzătoare fiecărui protocol, a fost de 0,4 (-0,4 și 1,1). Rata de răspuns (însemnând îmbunătățirea scorului total PISP cu cel puțin 25%) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui s-a administrat silodosin (68%) și tamsulosin (65%), în comparație cu placebo (53%).

În faza deschisă, de lungă durată, de extensie, a acestor studii controlate, pacienților li s-a administrat silodosin timp de până la 1 an, iar ameliorarea simptomelor produsă de silodosin după 12 săptămâni de tratament s-a menținut timp de peste 1 an.

Într-un studiu clinic de Fază IV, desfășurat în Europa, cu o valoare medie inițială a scorului total PISP de 18,9 puncte, 77,1%, au răspuns la tratamentul cu silodosin (evaluarea s-a bazat pe modificarea scorului total PISP față de valoarea inițială cu cel puțin 25%). Comparativ cu momentul inițial,

aproximativ jumătate dintre pacienți a raportat o ameliorare a majorității simptomelor deranjante (adică nicturie, frecvență crescută a micțiunilor, jet redus, nevoie imperioasă de a urina, dificultate în oprirea jetului urinar și golire incompletă a vezicii urinare), evaluarea având la bază scorul chestionarului ICS (*International Continence Society*).

În toate studiile clinice efectuate cu silodosin nu s-a observat o reducere semnificativă a presiunii sanguine în poziție supină.

Dozele de silodosin 8 mg și 24 mg administrate zilnic nu au avut un efect semnificativ statistic asupra intervalelor ECG sau asupra repolarizării cardiace, în comparație cu placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu silodosin la toate subgrupele de copii și adolescenți în HPB (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica silodosinului și a metaboliților principali ai acestuia a fost evaluată la subiecți adulți de sex masculin, cu sau fără HPB, după administrări de doze unice și repetate, variind de la 0,1 mg la 48 mg, zilnic. Farmacocinetica silodosinului este liniară pentru întregul interval de doze. Expunerea la principalul metabolit plasmatic, silodosin glucuroconjugatul (KMD-3213G), la starea de echilibru, este de aproximativ 3 ori mai mare decât cea a substanței părinte. Silodosinul și metabolitul acestuia ating starea de echilibru după 3, respectiv 5 zile de tratament.

Absorbție

Silodosinul administrat pe cale orală este bine absorbit și absorbția este proporțională cu doza. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 32%.

Un studiu efectuat *in vitro* pe celulele Caco-2 a arătat că silodosinul este un substrat pentru glicoproteina P.

Alimentele scad C_{max} cu aproximativ 30%, cresc t_{max} cu aproximativ 1 oră și au un efect mic asupra ASC.

La subiecții sănătoși de sex masculin, aflați în intervalul de vârstă țintă ($n = 16$, vârsta medie 55 ± 8 ani) după administrarea orală, o dată pe zi, a dozei de 8 mg, imediat după micul dejun, timp de 7 zile, s-au obținut următorii parametrii farmacocinetici: C_{max} 87 ± 51 ng/ml (DS), t_{max} 2,5 ore (interval 1,0-3,0), ASC 433 ± 286 ng • oră/ml.

Distribuție

Silodosinul prezintă un volum de distribuție de 0,81 l/kg și este legat de proteinele plasmatică în proporție de 96,6%. Nu se distribuie în celulele sanguine. Legarea silodosinului glucuroconjugat de proteine este de 91%.

Metabolizare

Silodosinul este supus unei metabolizări extensive prin intermediul glucuroconjugării (UGT2B7), alcool –dehidrogenazei și aldehyd-dehidrogenazei și al căilor metabolice oxidative, în principal CYP3A4. Metabolitul principal în plasmă, conjugatul glucuroconjugat al silodosinului (KMD-3213G), care s-a dovedit a fi activ *in vitro*, are un timp de înjumătățire plasmatică prelungit (aproximativ 24 ore) și atinge concentrații plasmatică de aproximativ patru ori mai mari decât cele ale silodosinului. Datele *in vitro* indică faptul că silodosinul nu are potențial inhibitor sau inductor asupra sistemului enzimatic al citocromului P450.

Eliminare

După administrarea orală a silodosinului marcat cu ^{14}C , radioactivitatea a fost recuperată după 7 zile în procent de aproximativ 33,5% în urină și 54,9% în materii fecale. Clearance-ul silodosinului la nivelul corpului a fost de aproximativ 0,28 l/oră/kg. Silodosinul este eliminat în principal sub formă de metaboliți, cantități foarte mici din medicamentul nemodificat fiind recuperate în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al medicamentului părinte și al glucuroconjugatului acestuia

este de aproximativ 11, respectiv 18 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Expunerea la silodosin și metaboliții principali ai acestuia nu se modifică semnificativ cu vârsta, chiar și la pacienți cu vârsta peste 75 ani.

Copii și adolescenți

Silodosinul nu a fost evaluat la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

Insuficiența hepatică

Într-un studiu cu doză unică, farmacocinetica silodosinului nu s-a modificat la nouă pacienți cu insuficiență hepatică moderată (punctaje Child-Pugh 7 - 9), în comparație cu nouă voluntari sănătoși. Rezultatele obținute din acest studiu trebuie interpretate cu precauție, deoarece pacienții înrolați au avut valori normale ale parametrilor biochimici, indicând o funcție metabolică normală și au fost clasificați ca având insuficiență hepatică moderată pe baza prezenței ascitei și a encefalopatiei hepatice.

Nu s-a studiat farmacocinetica silodosinului la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Într-un studiu cu doză unică, expunerea la silodosin (sub formă liberă) la pacienți cu insuficiență renală ușoară (n = 8) și moderată (n = 8) a determinat, în medie, o creștere a C_{max} (de 1,6 ori) și a ASC (de 1,7 ori), în comparație cu pacienții cu funcție renală normală (n = 8). La pacienții cu insuficiență renală severă (n = 5), creșterea expunerii a fost de 2,2 ori pentru C_{max} și de 3,7 ori pentru ASC. Expunerea la metaboliții principali, silodosin glucuronoconjugatul și KMD-3293, a fost, de asemenea, crescută.

În comparație cu pacienții cu funcție renală normală (n = 155), monitorizarea concentrațiilor plasmatice într-un studiu de Fază III a arătat concentrații ale silodosinului total nemodificate după 4 săptămâni de tratament la pacienții cu insuficiență renală ușoară (n = 70), și concentrații în medie duble la pacienții cu insuficiență renală moderată (n = 7).

O revizuire a datelor privind siguranța la pacienții înrolați în toate studiile clinice nu a indicat faptul că insuficiența renală ușoară (n = 487) prezintă un risc suplimentar privind siguranța în timpul terapiei cu silodosin (cum este creșterea frecvenței amețelilor sau hipotensiunii arteriale ortostatice), în comparație cu pacienții cu funcție renală normală (n = 955). În consecință, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară. Întrucât experiența la pacienții cu insuficiență renală moderată este limitată (n = 35), se recomandă o doză inițială mai mică, de 4 mg. Nu se recomandă administrarea silodosin la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, carcinogenitatea, mutagenitatea și teratogenitatea. Au fost observate efecte la animale (afectarea glandei tiroide la rozătoare) numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic. La șobolanii masculi, s-a observat fertilitate scăzută după expuneri de aproximativ două ori mai mari decât expunerea la doza maximă recomandată la om. Efectul observat a fost reversibil.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsule

Manitol (E421)

Amidon pregelatinizat (porumb)

Stearat de magneziu

Polisorbat 80

Aluminometasilicat de magneziu
Butilhidroxitoluen

Capsula

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Cerneala de imprimare

Shellac

Propilenglicol

Soluție concentrată de amoniac

Oxid negru de fer (E172)

Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele sunt furnizate în blistere opace din PVC-PE.EVOH.PE-Aclar/Al, ambalate în cutii.
Ambalaje cu 5,10, 20,30, 50,90, 100 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau orice material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSN Labs Europe Limited,
KW20A, Corradino Park,
Paola PLA 3000,
Malta

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13956/2021/01-07

13957/2021/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021