

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Silodyx 4 mg capsule rigide

Silodyx 8 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Silodyx 4 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 4 mg di silodosina.

Silodyx 8 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 8 mg di silodosina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Silodyx 4 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, gialla, opaca, misura 3 (approssimativamente 15,9 x 5,8 mm).

Silodyx 8 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, bianca, opaca, misura 0 (approssimativamente 21,7 x 7,6 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei segni e sintomi dell'iperplasia prostatica benigna (IPB) nell'uomo adulto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è una capsula di Silodyx 8 mg al giorno. Per popolazioni particolari di pazienti, si raccomanda una capsula di Silodyx 4 mg al giorno (vedere di seguito).

Anziani

Negli anziani non è necessario alcun aggiustamento posologico (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve (CL_{CR} da ≥ 50 a ≤ 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento posologico.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (CL_{CR} da ≥ 30 a < 50 ml/min) si raccomanda una dose iniziale di 4 mg una volta al giorno, che può essere aumentata a 8 mg una volta al giorno dopo una settimana di trattamento, a seconda della risposta individuale del paziente. L'uso nei pazienti con compromissione renale grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min) non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

L'uso nei pazienti con compromissione epatica grave non è raccomandato dal momento che non sono disponibili dati al riguardo (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Silodyx nella popolazione pediatrica per l'indicazione di iperplasia prostatica benigna (IPB).

Modo di somministrazione

Uso orale.

La capsula deve essere assunta con il cibo, ogni giorno, preferibilmente alla stessa ora. La capsula non deve essere frantumata o masticata, ma deve essere deglutita intera, preferibilmente con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS*)

L'IFIS (una variante della sindrome della pupilla piccola) è stata osservata durante interventi di cataratta in alcuni pazienti in trattamento con α_1 -bloccanti o precedentemente trattati con α_1 -bloccanti. Questa circostanza può aumentare le complicanze legate alla procedura durante l'intervento.

Iniziare una terapia con silodosina nei pazienti in attesa di intervento chirurgico di cataratta non è raccomandato. È stata raccomandata un'interruzione del trattamento con α_1 -bloccanti 1-2 settimane prima dell'intervento di cataratta, ma i benefici e la durata dell'interruzione della terapia prima dell'intervento di cataratta non sono ancora stati stabiliti.

Durante la valutazione preoperatoria, i chirurghi oculisti e l'intera équipe devono tenere in considerazione se i pazienti in attesa di intervento di cataratta sono in trattamento o sono stati trattati con silodosina, in modo da garantire la disponibilità delle misure idonee ad affrontare una IFIS durante l'intervento.

Effetti ortostatici

L'incidenza di effetti ortostatici con silodosina è molto bassa. Tuttavia, in singoli pazienti può verificarsi una riduzione della pressione arteriosa, che raramente può essere causa di sincope. Ai primi sintomi di ipotensione ortostatica (come capogiro posturale), il paziente deve sedersi o sdraiarsi fino alla scomparsa dei sintomi. Nei pazienti con ipotensione ortostatica il trattamento con silodosina non è raccomandato.

Compromissione renale

L'uso di silodosina nei pazienti con compromissione renale grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min) non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica

Dal momento che non sono disponibili dati al riguardo, l'uso di silodosina non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Carcinoma della prostata

Dal momento che l'IPB e il carcinoma della prostata possono presentare gli stessi sintomi e possono coesistere, i pazienti considerati affetti da IPB devono essere valutati prima di iniziare la terapia con silodosina per escludere la presenza di un carcinoma della prostata. Prima del trattamento e successivamente a intervalli regolari, va eseguita l'esplorazione digitale rettale e, se necessario, il dosaggio dell'antigene specifico prostatico (PSA).

Il trattamento con silodosina comporta un'eiaculazione ridotta o assente durante l'orgasmo, che può compromettere temporaneamente la fertilità maschile. L'effetto scompare dopo l'interruzione del trattamento con silodosina (vedere paragrafo 4.8).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Silodosina viene ampiamente metabolizzata, principalmente tramite il CYP3A4, l'alcool deidrogenasi e l'UGT2B7. Silodosina è anche un substrato della glicoproteina P. Le sostanze che inibiscono (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir o ciclosporina) o inducono (come rifampicina, barbiturici, carbamazepina, fenitoina) tali enzimi e trasportatori possono influire sulle concentrazioni plasmatiche di silodosina e del suo metabolita attivo.

Alfa-bloccanti

Non sono disponibili informazioni adeguate sulla sicurezza d'uso di silodosina in associazione ad altri antagonisti degli α -adrenorecettori. Pertanto, l'uso concomitante di altri antagonisti degli α -adrenorecettori non è raccomandato.

Inibitori CYP3A4

In uno studio di interazione sono stati osservati un aumento di 3,7 volte della concentrazione plasmatica massima di silodosina e un aumento di 3,1 volte dell'esposizione a silodosina (cioè dell'AUC) con la co-somministrazione di un potente inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo 400 mg). L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir o ciclosporina) non è raccomandato.

Quando silodosina è stata somministrata congiuntamente a un inibitore del CYP3A4 di potenza moderata come diltiazem, è stato osservato un aumento dell'AUC di silodosina di circa il 30%, mentre la C_{max} e l'emivita non sono risultate modificate. Tale alterazione non è clinicamente rilevante e non rende necessario alcun aggiustamento posologico.

Inibitori PDE-5

Sono state osservate minime interazioni farmacodinamiche tra silodosina e dosi massime di sildenafil o tadalafil. In uno studio controllato con placebo, condotto in 24 soggetti di età compresa tra 45 e 78 anni trattati con silodosina, la somministrazione congiunta di sildenafil 100 mg o tadalafil 20 mg non ha indotto riduzioni medie clinicamente significative della pressione arteriosa sistolica o diastolica, come dimostrato dal test ortostatico (ortostatismo *versus* clinostatismo). Nei soggetti di età superiore a 65 anni, la riduzione media a vari tempi era compresa tra 5 e 15 mmHg (pressione sistolica) e tra 0 e 10 mmHg (pressione diastolica). Test ortostatici positivi sono risultati solo lievemente più frequenti in caso di somministrazione congiunta; tuttavia non si sono manifestati episodi di ipotensione ortostatica sintomatica o di capogiro. I pazienti trattati con inibitori della PDE-5 congiuntamente a silodosina devono essere sottoposti a monitoraggio relativamente alle possibili reazioni avverse.

Antipertensivi

Nell'ambito del programma di studi clinici, molti pazienti sono stati trattati congiuntamente con antipertensivi (soprattutto con medicinali ad azione sul sistema renina-angiotensina, beta-bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici), senza che si sia verificato un aumento dell'incidenza di ipotensione ortostatica. Ciò nonostante, deve essere usata cautela quando si inizia un uso concomitante con antipertensivi e i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio riguardo alle possibili reazioni avverse.

Digossina

I livelli allo stato stazionario della digossina, un substrato della glicoproteina P, non sono stati modificati in misura significativa in caso di somministrazione congiunta con silodosina 8 mg una volta al giorno. Non è necessario alcun aggiustamento posologico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento

Non pertinente, in quanto silodosina è destinato ai soli pazienti di sesso maschile.

Fertilità

Nel corso di studi clinici, durante il trattamento con silodosina sono stati segnalati casi di eiaculazione con emissione ridotta o assente di seme (vedere paragrafo 4.8) dovuti alle proprietà farmacodinamiche di silodosina. Prima di iniziare il trattamento, il paziente deve essere informato di questo possibile effetto, che compromette temporaneamente la fertilità maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Silodyx non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati della possibile comparsa di sintomi correlati all'ipotensione posturale (come capogiro) e avvertiti di usare cautela durante la guida e l'uso di macchinari fintanto che non conoscano i possibili effetti di silodosina sul proprio organismo.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di silodosina è stata valutata in quattro studi clinici controllati in doppio cieco di Fase II-III (con 931 pazienti trattati con silodosina 8 mg una volta al giorno e 733 pazienti trattati con placebo) e in due studi a lungo termine in aperto. In totale, 1.581 pazienti hanno ricevuto silodosina alla dose di 8 mg una volta al giorno, compresi 961 pazienti esposti per almeno 6 mesi e 384 pazienti esposti per 1 anno.

Le reazioni avverse più frequenti segnalate con silodosina negli studi clinici controllati verso placebo e durante l'uso a lungo termine sono state disordini dell'eiaculazione come eiaculazione retrograda e aneiaculazione (volume dell'eiaculato ridotto o assente), con una frequenza del 23%. Ciò può compromettere temporaneamente la fertilità maschile. Tale effetto è reversibile entro pochi giorni dall'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante, le reazioni avverse osservate in tutti gli studi clinici e in base all'esperienza post-commercializzazione a livello mondiale per le quali sia stata stabilita una ragionevole relazione causale sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e in base alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Molto comune</i>	<i>Comune</i>	<i>Non comune</i>	<i>Raro</i>	<i>Molto raro</i>	<i>Non nota</i>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					Reazioni di tipo allergico comprendenti gonfiore facciale, gonfiore della lingua ed edema faringeo ¹	
<i>Disturbi psichiatrici</i>			Diminuzione e della libido			
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Capogiro		Sincope Perdita di coscienza ¹		
<i>Patologie cardiache</i>			Tachicardia ¹	Palpitazioni ¹		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Ipotensione ¹			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale				
Patologie gastrointestinali		Diarrea	Nausea Secchezza delle fauci			
Patologie epatobiliari			Anomalie dei test di funzionalità epatica ¹			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea ¹ Prurito ¹ Orticaria ¹ Eruzione da farmaco ¹			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbi dell'eiaculazione, inclusa eiaculazione retrograda, aneiaculazione		Disfunzione erettile			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura						Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

1 – Reazioni avverse riportate tramite segnalazioni spontanee in base all'esperienza post-commercializzazione a livello mondiale (frequenze calcolate in base agli eventi segnalati negli studi clinici di Fase I-IV e negli studi non interventistici).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipotensione ortostatica

L'incidenza di ipotensione ortostatica negli studi clinici controllati con placebo è stata dell'1,2% con silodosina e dell'1,0% con placebo. L'ipotensione ortostatica può occasionalmente essere causa di sincope (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS)

L'IFIS è stata osservata durante interventi di cataratta (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Silodosina è stata valutata fino a dosi massime di 48 mg/die in soggetti sani di sesso maschile.

L'ipotensione posturale rappresenta la reazione avversa dose-limitante. In caso di recente assunzione, considerare la possibilità di indurre il vomito o di effettuare il lavaggio gastrico. Qualora il

sovradosaggio di silodosina causi ipotensione deve essere fornito un supporto cardiovascolare. È improbabile che la dialisi apporti un beneficio significativo, in quanto silodosina è altamente legata alle proteine (96,6%).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, antagonisti degli alfa-adrenorecettori, codice ATC: G04CA04.

Meccanismo d'azione

Silodosina è altamente selettiva per gli α_{1A} -adrenorecettori localizzati principalmente negli organi umani prostata, fondo e collo della vescica urinaria, capsula prostatica e uretra prostatica. Il blocco di tali α_{1A} -adrenorecettori induce il rilassamento della muscolatura liscia di questi tessuti, con conseguente riduzione della resistenza del tratto di efflusso vescicale, senza che la contrattilità del muscolo liscio detrusore venga compromessa. Ne consegue un miglioramento dei sintomi delle basse vie urinarie (*lower urinary tract symptoms*, LUTS) legati al riempimento (irritativi) e allo svuotamento (ostruttivi), che sono associati all'iperplasia prostatica benigna.

Silodosina ha un'affinità nettamente minore per gli α_{1B} -adrenorecettori localizzati principalmente nel sistema cardiovascolare. È stato dimostrato *in vitro* che il rapporto del legame $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ di silodosina (162:1) è estremamente alto.

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio clinico di Fase II di definizione della dose, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto con silodosina 4 o 8 mg una volta al giorno, è stato osservato un miglioramento più marcato del punteggio dei sintomi dell'*American Urologic Association* (AUA) con silodosina 8 mg ($-6,8 \pm 5,8$, n = 90; p = 0,0018) e silodosina 4 mg ($-5,7 \pm 5,5$, n = 88; p = 0,0355) in confronto al placebo ($-4,0 \pm 5,5$, n = 83).

Più di 800 pazienti con sintomatologia da IPB da moderata a grave (*International Prostate Symptom Score*, IPSS, valore al basale ≥ 13) sono stati trattati con silodosina 8 mg una volta al giorno in due studi clinici di Fase III controllati con placebo condotti negli Stati Uniti e in uno studio clinico controllato con placebo e con un prodotto attivo di confronto condotto in Europa. In tutti gli studi, i pazienti che non avevano risposto al placebo in una Fase di run-in di 4 settimane con placebo, sono stati randomizzati a ricevere il trattamento dello studio. In tutti gli studi, nei pazienti trattati con silodosina è stata osservata una riduzione più marcata sia dei sintomi di riempimento (irritativi), sia dei sintomi di svuotamento (ostruttivi) dovuti all'IPB in confronto al placebo, misurata dopo 12 settimane di trattamento. I dati osservati nelle popolazioni Intent-to-treat di ciascun studio sono riportati di seguito:

Studio	Gruppo di trattamento	N. di pazienti	IPSS Punteggio totale			IPSS Sintomi irritativi		IPSS Sintomi ostruttivi	
			Valore al basale (\pm DS)	Variazione rispetto al basale	Differenza (CI 95%) vs placebo	Variazione rispetto al basale	Differenza (CI 95%) vs placebo	Variazione rispetto al basale	Differenza (CI 95%) vs placebo
US-1	Silodosina	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	Silodosina	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)

Studio	Gruppo di trattamento	N. di pazienti	IPSS Punteggio totale			IPSS Sintomi irritativi		IPSS Sintomi ostruttivi	
			Valore al basale (\pm DS)	Variazione rispetto al basale	Differenza (CI 95%) vs placebo	Variazione rispetto al basale	Differenza (CI 95%) vs placebo	Variazione rispetto al basale	Differenza (CI 95%) vs placebo
Europa	Silodosina	371	19 \pm 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 \pm 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 \pm 4	-4,7		-1,8		-2,9	

* p < 0,001 vs placebo; ° p = 0,002 vs placebo

Nello studio clinico controllato con il prodotto attivo di confronto condotto in Europa è stato dimostrato che silodosina 8 mg una volta al giorno è non-inferiore come efficacia a tamsulosina 0,4 mg una volta al giorno: la differenza media aggiustata (IC 95%) nel punteggio totale IPSS tra i trattamenti della popolazione per protocollo è stata di 0,4 (da -0,4 a 1,1). La percentuale di responder (cioè il miglioramento del punteggio totale IPSS di almeno il 25%) è stata significativamente maggiore nei gruppi silodosina (68%) e tamsulosina (65%) in confronto al gruppo placebo (53%).

Nella fase di estensione a lungo termine, in aperto, di questi studi controllati, nella quale i pazienti sono stati trattati con silodosina fino ad 1 anno, il miglioramento della sintomatologia indotto da silodosina alla settimana 12 del trattamento è stato mantenuto per 1 anno.

In uno studio clinico di Fase IV condotto in Europa, con un punteggio totale IPSS medio al basale di 18,9 punti, il 77,1%, ha risposto a silodosina (come valutato da una modifica del punteggio totale IPSS dal basale di almeno il 25%). Circa metà dei pazienti ha riportato un miglioramento dei sintomi più fastidiosi di cui i pazienti si lamentavano al basale (nocturia, frequenza e urgenza nella minzione, diminuzione del flusso, gocciolamento terminale e svuotamento incompleto) come valutato dal questionario ICS-uomo.

In tutti gli studi clinici condotti con silodosina non sono state osservate riduzioni significative della pressione arteriosa in clinostatismo.

Dosi di 8 mg e di 24 mg al giorno di silodosina non hanno avuto effetti statisticamente significativi sugli intervalli dell'ECG o sulla ripolarizzazione cardiaca in confronto al placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Silodex in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per IPB (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di silodosina e dei suoi metaboliti principali è stata esaminata in soggetti adulti di sesso maschile con e senza IPB dopo somministrazioni singole e multiple, con dosi comprese tra 0,1 mg e 48 mg al giorno. La farmacocinetica di silodosina è lineare in questo intervallo di dosaggio. L'esposizione al metabolita principale nel plasma, glucuronide di silodosina (KMD-3213G), allo stato stazionario è di circa 3 volte l'esposizione alla sostanza immodificata. Silodosina e il suo glucuronide raggiungono lo stato stazionario rispettivamente dopo 3 giorni e 5 giorni di trattamento.

Assorbimento

Silodosina somministrata per via orale viene ben assorbita e l'assorbimento è proporzionale alla dose. La biodisponibilità assoluta è di circa il 32%.

In uno studio *in vitro* condotto con cellule Caco-2 è stato dimostrato che silodosina è un substrato della glicoproteina P.

Il cibo riduce la C_{max} di circa il 30%, aumenta il t_{max} di circa 1 ora e ha effetti limitati sull'AUC.

In soggetti sani di sesso maschile, di età rappresentativa di quella dei pazienti ($n = 16$, età media 55 ± 8 anni), dopo la somministrazione di 8 mg una volta al giorno per 7 giorni immediatamente dopo la prima colazione, sono stati riscontrati i seguenti parametri farmacocinetici: C_{max} 87 ± 51 ng/ml (DS), t_{max} 2,5 ore (intervallo 1,0-3,0), AUC 433 ± 286 ng • h/ml.

Distribuzione

Silodosina ha un volume di distribuzione di 0,81 l/kg ed è legata alle proteine plasmatiche per il 96,6%. Non si distribuisce nelle cellule ematiche.

Il legame con le proteine del glucuronide di silodosina è del 91%.

Biotrasformazione

Silodosina viene ampiamente metabolizzata tramite glucuronazione (UGT2B7), alcool deidrogenasi, aldeide deidrogenasi ed ossidazione, principalmente ad opera del CYP3A4. Il metabolita principale nel plasma, il coniugato all'acido glucuronico di silodosina (KMD-3213G), che si è dimostrato attivo *in vitro*, ha un'emivita prolungata (approssimativamente 24 ore) e raggiunge concentrazioni plasmatiche circa quattro volte superiori alle concentrazioni di silodosina. I dati *in vitro* indicano che silodosina non ha il potenziale di inibire o indurre il sistema enzimatico del citocromo P450.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di silodosina marcata con ^{14}C , il recupero della radioattività dopo 7 giorni è stato di circa il 33,5% nelle urine e il 54,9% nelle feci. La clearance totale di silodosina è stata approssimativamente di 0,28 l/h/kg. Silodosina viene escreta principalmente sotto forma di metaboliti, quantità minime della sostanza immodificata vengono recuperate nelle urine. L'emivita terminale di silodosina e del suo glucuronide è, rispettivamente, di 11 ore e 18 ore circa.

Popolazioni particolari di pazienti

Anziani

L'esposizione a silodosina e ai suoi metaboliti principali non varia in misura significativa con l'età, anche nei pazienti di età superiore a 75 anni.

Popolazione pediatrica

Silodosina non è stata studiata in pazienti di età inferiore a 18 anni.

Compromissione epatica

In uno studio a dose singola, la farmacocinetica di silodosina non è risultata alterata in nove pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio Child-Pugh compreso tra 7 e 9), in confronto a nove volontari sani. I risultati di questo studio vanno interpretati con cautela, poiché i pazienti arruolati avevano valori biochimici normali, che indicavano una normale funzione metabolica, ed erano stati classificati come affetti da una compromissione epatica moderata, sulla base della presenza di ascite ed encefalopatia epatica.

La farmacocinetica di silodosina non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica grave.

Compromissione renale

In uno studio a dose singola, l'esposizione a silodosina (non legata) in pazienti con compromissione renale lieve ($n = 8$) e moderata ($n = 8$) ha subito, in media, un aumento di C_{max} (1,6 volte) e AUC (1,7 volte) in confronto a pazienti con funzione renale normale ($n = 8$). Nei soggetti con compromissione renale grave ($n = 5$) l'aumento dell'esposizione è stato di 2,2 volte per il C_{max} e di 3,7 volte per l'AUC. Anche l'esposizione ai metaboliti principali, glucuronide di silodosina e KMD-3293, è risultata aumentata.

Il monitoraggio dei livelli plasmatici in uno studio clinico di Fase III ha mostrato che i livelli di silodosina totale dopo 4 settimane di trattamento non si sono modificati nei pazienti con compromissione lieve ($n = 70$) in confronto a pazienti con funzione renale normale ($n = 155$), mentre si sono in media raddoppiati nei pazienti con compromissione moderata ($n = 7$).

Una rassegna dei dati di sicurezza ottenuti nei pazienti arruolati in tutti gli studi clinici non indica che la compromissione renale lieve (n = 487) comporti un ulteriore rischio riguardo alla sicurezza durante il trattamento con silodosina (come aumento del capogiro o dell'ipotensione ortostatica) in confronto ai pazienti con funzione renale normale (n = 955). Di conseguenza, nei pazienti con compromissione renale lieve non è necessario alcun aggiustamento posologico. Poiché esistono solo esperienze limitate nei pazienti con compromissione renale moderata (n = 35), si raccomanda una dose iniziale ridotta, pari a 4 mg. La somministrazione di Silodyx nei pazienti con compromissione renale grave non è raccomandata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e potenziale cancerogeno, mutageno e teratogeno. Negli animali sono stati osservati effetti (riguardanti la tiroide nei roditori) soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Nel ratto maschio è stata osservata diminuzione della fertilità a partire da esposizioni approssimativamente doppie rispetto all'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo. L'effetto osservato è stato reversibile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silodyx 4 mg e 8 mg capsule rigide

Contenuto della capsula

Amido pregelatinizzato (mais)

Mannitolo (E421)

Magnesio stearato

Sodio laurilsolfato

Involucro della capsula

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172) (solo per le capsule da 4 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule sono fornite in blister di PVC/PVDC/foglio di alluminio, confezionati in cartone.

Confezioni da 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 capsule.

Confezione multipla contenente 200 (2 confezioni da 100) capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29/01/2010

Data del rinnovo più recente: 18/09/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via M. Civitali 1
20148 Milano
Italia

Laboratoires Bouchara-Recordati
Parc Mécatronic
03410 Saint Victor
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).