

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 15 augustus 2023
Bladzijde : 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silodosine Teva 4 mg, harde capsules
Silodosine Teva 8 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 4 mg silodosine.
Elke harde capsule bevat 8 mg silodosine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Silodosine Teva 4 mg: Elke harde capsule bevat 0,19 mg natrium

Silodosine Teva 8 mg: Elke harde capsule bevat 0,38 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Silodosine Teva 4 mg, harde capsules: Ivoorkleurige, opake, harde gelatine capsule, grootte 2, bedrukt met '4' in zwarte inkt.

Silodosine Teva 8, mg harde capsules: Witte, opake, harde gelatine capsule, grootte 0, bedrukt met '8' in zwarte inkt.

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

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 15 augustus 2023

Bladzijde : 2

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (CLCR \geq 50 tot \leq 80 ml/min) is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk. Bij patiënten met een matig-ernstige nierfunctiestoornis (CLCR \geq 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 (CLCR $<$ 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 Silodosine Teva bij pediatrische patiënten voor de indicatie.

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 (één 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.

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 15 augustus 2023

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 3

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 tot 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 (CLCR < 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 antigeen (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 (23 mg) natrium per capsule, d.w.z. is in wezen "natriumvrij".

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.

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 15 augustus 2023
Bladzijde : 4

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 renine-angiotensinesysteem, 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

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 15 augustus 2023

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 5

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

Silodosine Teva 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 ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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.

	<i>Ze</i>er vaak	<i>V</i>aak	<i>S</i>oms	<i>Z</i>elden	<i>Z</i>eer zelden	<i>N</i>iet bekend
--	-------------------------	--------------------	--------------------	----------------------	---------------------------	---------------------------

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 15 augustus 2023
Bladzijde : 6

Immuunsysteemaandoeningen					Allergische reacties, zoals zwelling van het gezicht, gezwollen tong en faryngeaal oedeem ¹	
Psychische stoornissen			Verminderd libido			
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid		Syncope Verminderd bewustzijn ¹		
Hartaandoeningen			Tachycardie ¹	Palpitaties ¹		
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie	Hypotensie ¹			
Ademhalingsstelsel - borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Verstopte neus				
Maagdarmstelselaandoeningen		Diarree	Misselijkheid Droge mond			
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende uitslagen van leverfunctie-tests ¹			
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag ¹ Pruritus ¹ Urticaria ¹ Geneesmiddelerupties ¹			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ejaculatiestoornissen, waaronder retrograde ejaculatie, anejaculatie		Erectiestoornissen			
Letsels, Intoxicaties en verrichtingscomplicaties						Intraoperatieve 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

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 15 augustus 2023
Bladzijde : 7

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Silodosine werd bij gezonde mannelijke proefpersonen bij doses tot maximaal 48 mg/dag onderzocht. De dosisbepalende 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.

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 15 augustus 2023
Bladzijde : 8

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 ($-6,8 \pm 5,8$, $n=90$; $p=0,0018$) en 4 mg silodosine ($-5,7 \pm 5,5$, $n=88$; $p=0,0355$) een grotere verbetering op de *American Urologic Association Symptom Index score* (AUA-SI-score) waargenomen in vergelijking met gebruik van placebo ($-4,0 \pm 5,5$, $n=83$).

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 actiefgecontroleerde 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 vullingsymptomen (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:

Onderzoek	Behandelingsgroep	Aantal patiënten	IPSS Totale score			IPSS prikkelende symptomen		IPSS Obstructieve symptomen	
			Uitgangswaarde (\pm SD)	Verandering t.o.v. uitgangswaarde	Vershil (95% BI) vs. placebo	Verandering t.o.v. uitgangswaarde	Vershil (95% BI) vs. placebo	Verandering t.o.v. uitgangswaarde	Vershil (95% BI) vs. placebo
US-1	Silodosine	233	22 \pm 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 \pm 5	-3,6		-1,4		-2,2	
US-2	Silodosine	233	21 \pm 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 \pm 5	-3,4		-1,3		-2,1	
Europa	Silodosine	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)
	Tamsulosine	376	19 \pm 4	-6,7	-2,0* (-2,9; -1,1)	-2,4		-4,2	-1,4* (-2,0; -0,8)
	Placebo	185	19 \pm 4	-4,7		-1,8	-0,6° (-1,1; -0,2)	-2,9	

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

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 15 augustus 2023
Bladzijde : 9

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.

Pediatriese patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Silodosine Teva in alle subgroepen van pediatriese 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, silodosineglucuronide (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.

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 15 augustus 2023

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 10

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 viermaal 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-enzymssystemen.

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

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 15 augustus 2023

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 11

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 silodosin 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 voldoende hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat dit weinig relevant is 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

Inhoud van de capsule

Mannitol (E421)

Gepregelatineerd zetmeel

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 15 augustus 2023

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 12

Natriumstearylfumaraat

Capsulewand Silodosine Teva 4 mg, harde capsules

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Capsulewand Silodosine Teva 8 mg, harde capsules

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PE/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen:

2 jaar

OPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakkingen:

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PVC/PE/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen:

Bewaren beneden 30°C.

OPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakkingen

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De capsules zijn verpakt in ofwel PVC/PE/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen ofwel in OPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingen à 10, 30, 90 harde capsules.

**SILODOSINE TEVA 4 MG
SILODOSINE TEVA 8 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 15 augustus 2023

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 13

Verpakkingen van 10x1, 30x1, 90x1 harde capsules (eenheidsafleververpakkingen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 122638, harde capsules 4 mg
RVG 122639, harde capsules 8 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 september 2019
Datum van laatste verlenging: 20 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 10 augustus 2023

0823.5v.AV