BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silodyx 4 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 4 mg silodosine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Gele, ondoorzichtige, harde gelatinecapsule, maat 3.

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 ($CL_{CR} \geq 50$ tot ≤ 80 ml/min) is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.
Bij patiënten met een matig-ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} \geq 30$ 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 ($CL_{CR} < 30$ 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.

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.
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).

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.

	Zeer vaak	*Vaak*	*Soms*	*Zelden*	*Zeer zelden*	*Niet bekend*
Immuun-systeem-aandoeningen					Allergische reacties, zoals zwelling van het gezicht, gezwollen tong en faryngeaal oedeem[1]	
Psychische stoornissen			Verminderd libido			
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizelighei d		Syncope Verminderd bewustzijn[1]		
Hart-aandoeningen			Tachycardie[1]	Palpitaties[1]		
Bloedvat-aandoeningen		Orthostatis che hypotensie	Hypotensie[1]			
Ademhalingsste lsel-, borstkas-en mediastinum-aandoeningen		Verstopte neus				
Maagdarmstels elaandoeningen		Diarree	Misselijkheid Droge mond			

	Zeer vaak	*Vaak*	*Soms*	*Zelden*	*Zeer zelden*	*Niet bekend*
Lever- en gal-aandoeningen			Afwijkende uitslagen van leverfunctie-tests[1]			
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag[1] Pruritus[1] Urticaria[1] Genees-middelen-erupties[1]			
Voortplantings-stelsel- 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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V

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**	
			Uitgangs-waarde (± SD)	Veran-dering t.o.v. uit-gangs-waarde	Verschil (95% BI) *vs.* placebo	Veran-dering t.o.v. uit-gangs-waarde	Verschil (95% BI) *vs.* placebo	Veran-dering t.o.v. uit-gangs-waarde	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 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
Zetmeel, pregelatiniseerd (maïs)
Mannitol (E421)
Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat

Capsuleomhulsel
Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Gele ijzeroxide (E172)

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.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silodyx 8 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 8 mg silodosine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Witte, ondoorzichtige, harde gelatinecapsule, maat 0.

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 ($CL_{CR} \geq 50$ tot ≤ 80 ml/min) is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.
Bij patiënten met een matig-ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} \geq 30$ 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 ($CL_{CR} < 30$ 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.

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.
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).

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.

	Zeer vaak	*Vaak*	*Soms*	*Zelden*	*Zeer zelden*	*Niet bekend*
Immuun-systeem-aandoeningen					Allergische reacties, zoals zwelling van het gezicht, gezwollen tong en faryngeaal oedeem[1]	
Psychische stoornissen			Verminderd libido			
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizelighei d		Syncope Verminderd bewustzijn[1]		
Hart-aandoeningen			Tachycardie[1]	Palpitaties[1]		
Bloedvat-aandoeningen		Orthostatis che hypotensie	Hypotensie[1]			
Ademhalingsste lsel-, borstkas-en mediastinum-aandoeningen		Verstopte neus				
Maagdarmstels elaandoeningen		Diarree	Misselijkheid Droge mond			

	Zeer vaak	*Vaak*	*Soms*	*Zelden*	*Zeer zelden*	*Niet bekend*
Lever- en gal-aandoeningen			Afwijkende uitslagen van leverfunctie-tests[1]			
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag[1] Pruritus[1] Urticaria[1] Genees-middelen-erupties[1]			
Voortplantings-stelsel- 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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V

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**	
			Uitgangs-waarde (± SD)	Veran-dering t.o.v. uit-gangs-waarde	Verschil (95% BI) *vs.* placebo	Veran-dering t.o.v. uit-gangs-waarde	Verschil (95% BI) *vs.* placebo	Veran-dering t.o.v. uit-gangs-waarde	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 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
Zetmeel, pregelatiniseerd (maïs)
Mannitol (E421)
Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat

Capsuleomhulsel
Gelatine
Titaniumdioxide (E171)

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.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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/1/09/607/008
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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/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

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

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via M. Civitali 1
20148 Milan
Italië

LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI
Parc Mécatronic
03410 Saint Victor
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet garanderen dat alle oogchirurgen in de landen van de EU waar silodosine in de handel zal worden gebracht de volgende informatie krijgen:

- de *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) inzake het verband van silodosine met Intraoperative Floppy Iris Syndrome en de twee literatuurverwijzingen die in de tekst van de mededeling worden vermeld (tijdens de introductie);
- een flowchart met de beschrijving van de behandeling van patiënten die cataractchirurgie moeten ondergaan (tijdens de introductie en erna);
- een voorlichtingsprogramma over de preventie en behandeling van IFIS (tijdens de introductie en erna), waarbij de volgende aspecten worden aangekaart:

    1. klinisch relevante literatuurverwijzingen over de preventie en behandeling van IFIS;
    2. preoperatieve beoordeling: oogchirurgen en oftalmische teams dienen 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;
    3. aanbeveling voor chirurgen en oftalmische teams: het staken van de behandeling met α_1-adrenoreceptorantagonisten 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.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silodyx 4 mg harde capsules

silodosine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 4 mg silodosine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 harde capsules
10 harde capsules
20 harde capsules
30 harde capsules
50 harde capsules
90 harde capsules
100 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Ierland

12. 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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Silodyx 4 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminiumfolie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silodyx 4 mg harde capsules

silodosine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Ireland Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silodyx 8 mg harde capsules

silodosine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 8 mg silodosine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 harde capsules
10 harde capsules
20 harde capsules
30 harde capsules
50 harde capsules
90 harde capsules
100 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Ierland

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

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Silodyx 8 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminiumfolie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silodyx 8 mg harde capsules

silodosine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Ireland Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Silodyx 8 mg harde capsules
Silodyx 4 mg harde capsules
Silodosine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Silodyx en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Silodyx en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Silodyx?

Silodyx behoort tot een groep geneesmiddelen die alfa$_{1A}$-adrenoreceptorblokkers worden genoemd. Silodyx is selectief voor de receptoren die zich in de prostaat, de blaas en de urethra (urinebuis) bevinden. Door het blokkeren van deze receptoren ontspannen de gladde spieren in deze weefsels. Dit zorgt ervoor dat u makkelijker kunt plassen en verlicht uw verschijnselen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Silodyx wordt gebruikt bij volwassen mannen voor de behandeling van urinewegklachten die samenhangen met een goedaardige vergroting van de prostaat (prostaathyperplasie), zoals:
- problemen bij het beginnen met plassen,
- het gevoel de blaas niet volledig te legen,
- vaker aandrang voelen om te plassen, zelfs ‘s nachts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- Wanneer u vanwege een troebele ooglens een oogoperatie (**staaroperatie**) ondergaat, is het belangrijk dat u uw oogspecialist onmiddellijk inlicht dat u momenteel Silodyx gebruikt of dit in het verleden heeft gebruikt. Dit is nodig omdat sommige patiënten die met een dergelijk

geneesmiddel werden behandeld tijdens zo'n operatie een verlies van de spierspanning in de iris (het gekleurde ronde deel van het oog) ervaren hebben. De specialist kan de juiste voorzorgsmaatregelen nemen met betrekking tot de te gebruiken geneesmiddelen en operatietechnieken. Vraag uw arts of u het innemen van Silodyx moet uitstellen of tijdelijk moet onderbreken wanneer u een staaroperatie ondergaat.

- Als u ooit bent flauwgevallen of zich duizelig heeft gevoeld bij het plotseling opstaan, vertel dit dan aan uw arts voordat u Silodyx inneemt.
  Bij het gebruik van Silodyx kan **duizeligheid** bij het opstaan en soms **flauwvallen** voorkomen, met name bij aanvang van de behandeling of wanneer u andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen gebruikt. Als dit zich voordoet, zorg er dan voor dat u onmiddellijk gaat zitten of liggen totdat de verschijnselen zijn verdwenen en licht uw arts zo snel mogelijk in (zie ook de rubriek "Rijvaardigheid en het gebruik van machines").

- Als u **ernstige problemen met uw lever** heeft, mag u Silodyx niet innemen, omdat het gebruik ervan bij deze aandoening niet is onderzocht.

- Als u **problemen met uw nieren** heeft, vraag dan uw arts om advies.
  Als u matig-ernstige nierproblemen heeft, dan begint uw arts voorzichtig met het gebruik van Silodyx en wordt de dosis mogelijk verlaagd (zie rubriek 3 "Dosis").
  Als u ernstige nierproblemen heeft, mag u Silodyx niet innemen.

- Omdat een goedaardige vergroting van de prostaat en prostaatkanker dezelfde verschijnselen kunnen vertonen, zal uw arts u controleren op prostaatkanker voordat met de behandeling met Silodyx wordt gestart. Silodyx wordt niet gebruikt voor de behandeling van prostaatkanker.

- De behandeling met Silodyx kan leiden tot een abnormale ejaculatie (een daling van de hoeveelheid zaad die tijdens seks vrijkomt), wat de mannelijke vruchtbaarheid tijdelijk kan beïnvloeden. Dit effect verdwijnt na het staken van de behandeling met Silodyx. Licht uw arts in als u van plan bent om kinderen te krijgen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat er geen relevante indicatie is voor het gebruik bij deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Silodyx nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het met name aan uw arts:

- **als u bloeddrukverlagende geneesmiddelen inneemt** (met name geneesmiddelen die $alfa_1$-blokkers worden genoemd, zoals prazosine of doxazosine), omdat mogelijk het risico bestaat dat het effect van deze geneesmiddelen toeneemt bij gelijktijdig gebruik van Silodyx,
- **als u geneesmiddelen tegen schimmelinfecties** (zoals ketoconazol of itraconazol), **geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infecties/AIDS** (zoals ritonavir) of **geneesmiddelen na transplantaties om het afstoten van organen te voorkomen inneemt** (zoals cyclosporine), omdat deze geneesmiddelen de concentratie van Silodyx in het bloed kunnen verhogen,
- **als u geneesmiddelen inneemt voor het behandelen van problemen met het krijgen of behouden van een erectie** (zoals sildenafil of tadalafil), omdat het gelijktijdig gebruik met Silodyx mogelijk kan leiden tot een lichte daling van de bloeddruk,
- **als u geneesmiddelen tegen epilepsie inneemt of rifampicine** (een geneesmiddel voor de behandeling van tuberculose), omdat het effect van Silodyx hierdoor kan afnemen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet en bedien geen machines als u zich slap voelt, duizelig bent, slaperig bent of wazig ziet.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één capsule Silodyx 8 mg per dag via orale toediening (door de mond).

Neem de capsule altijd met voedsel in, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Breek de capsule niet en kauw er niet op. Slik de capsule in zijn geheel door, bij voorkeur met een glas water.

Patiënten met nierproblemen
Als u matig-ernstige nierproblemen heeft, kan uw arts u een andere dosis voorschrijven. Voor dit doel zijn Silodyx 4 mg harde capsules beschikbaar.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer dan één capsule heeft ingenomen dan u zou mogen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts. Als u duizelig wordt of zich zwak voelt, licht dan uw arts onmiddellijk in.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

U mag uw capsule op dezelfde dag later innemen, als u bent vergeten om deze vroeger in te nemen. Als het al bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over. Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met de behandeling, dan kunnen uw verschijnselen opnieuw optreden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u merkt dat u een of meer van de volgende bijwerkingen krijgt: zwelling van het gezicht of de keel, moeite met ademhalen, u zwak (flauw) voelen, jeukende huid of netelroos, omdat de gevolgen hiervan ernstig kunnen zijn.

De meest voorkomende bijwerking is een daling van de hoeveelheid zaad die tijdens seks vrijkomt. Dit effect verdwijnt na het stoppen van de behandeling met Silodyx. Licht uw arts in als u van plan bent om kinderen te krijgen.

Duizeligheid, waaronder duizeligheid bij het opstaan, en soms **flauwvallen**, kunnen optreden.
Als u zich zwak of duizelig voelt, zorg ervoor dat u onmiddellijk gaat zitten of liggen totdat de verschijnselen zijn verdwenen. Als u duizeligheid bij het opstaan of flauwvallen ervaart, licht dan uw arts zo snel mogelijk in.

Silodyx kan complicaties veroorzaken tijdens een **staaroperatie** (een oogoperatie vanwege een troebele ooglens, zie rubriek "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?").
Het is belangrijk dat u uw oogspecialist onmiddellijk inlicht als u momenteel Silodyx gebruikt of dit in het verleden heeft gebruikt.

De mogelijke bijwerkingen worden hieronder vermeld:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen)
- Abnormale ejaculatie (zaadlozing) (tijdens seks komt geen of niet merkbaar zaad vrij, zie rubriek "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?")

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)
- Duizeligheid, waaronder duizeligheid bij het opstaan (zie ook hierboven, in deze rubriek)
- Loopneus of verstopte neus
- Diarree

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)
- Minder zin in seks
- Misselijkheid
- Droge mond
- Versnelde hartslag
- Problemen bij het krijgen of behouden van een erectie
- Symptomen van een allergische reactie op de huid, zoals uitslag, jeuk, netelroos en door het geneesmiddel veroorzaakte huiduitslag
- Afwijkende uitslagen van leverfunctietests
- Lage bloeddruk

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen)
- Snelle of onregelmatige hartslag (genaamd hartkloppingen of palpitaties)
- Flauwvallen/Verminderd bewustzijn

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen)
- Andere allergische reacties met zwelling van het gezicht of de keel

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- Slappe pupil tijdens een staaroperatie (zie ook hierboven, in deze rubriek)

Als u van mening bent dat uw seksleven is veranderd, raadpleeg dan uw arts.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de verpakking is beschadigd of er zichtbaar mee is geknoeid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Silodyx 8 mg
De werkzame stof in dit middel is silodosine. Elke capsule bevat 8 mg silodosine.

De andere stoffen in dit middel zijn pregelatiniseerd maïszetmeel, mannitol (E421), magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat, gelatine, titaniumdioxide (E171).

Silodyx 4 mg
De werkzame stof in dit middel is silodosine. Elke capsule bevat 4 mg silodosine.

De andere stoffen in dit middel zijn pregelatiniseerd maïszetmeel, mannitol (E421), magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat, gelatine, titaniumdioxide (E171), gele ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Silodyx eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Silodyx 8 mg zijn witte, ondoorzichtige, harde gelatinecapsules.

Silodyx 4 mg zijn gele, ondoorzichtige, harde gelatinecapsules.

Silodyx is verkrijgbaar in verpakkingen met 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Ierland

Fabrikant

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Milan
Italië

LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI
Parc Mécatronic
03410 Saint Victor
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
ZAMBON nv-sa
Tél/Tel: + 32 2 777 02 00

България
Recordati Ireland Ltd.
Тел.: + 353 21 4379400

Česká republika
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Danmark
Recordati Ireland Ltd.
Tlf: + 353 21 4379400

Deutschland
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Eesti
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: + 30 210 8009111

España
Almirall, S.A.
Tel: +34 93 291 30 00

France
ZAMBON France
Tél: + 33 (0)1 58 04 41 41

Hrvatska
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Ireland
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Ísland
Recordati Ireland Ltd.
Sími: + 353 21 4379400

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: + 39 06 502601

Lietuva
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Luxembourg/Luxemburg
ZAMBON nv-sa
Tél/Tel: + 32 2 777 02 00

Magyarország
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Malta
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Nederland
Zambon Nederland B.V.
Tel: + 31 33 4504370

Norge
Recordati Ireland Ltd.
Tlf: + 353 21 4379400

Österreich
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Polska
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Portugal
Tecnimede Sociedade Técnico-Medicinal, S.A
Tel: +351 21 041 41 00

România
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Slovenija
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Slovenská republika
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Suomi/Finland
Recordati Ireland Ltd.
Puh/Tel: + 353 21 4379400

Κύπρος
Recordati Ireland Ltd.
Τηλ: + 353 21 4379400

Latvija
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Sverige
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

United Kingdom
Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).