ANSM - Mis à jour le : 08/04/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SILODOSINE TEVA 4 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Silodosine..... 4 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 0,19 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule en gélatine de taille 2, opaque, de couleur ivoire, comportant la mention « 4 » imprimée à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est d'une gélule de SILODOSINE TEVA 8 mg chaque jour. Chez les populations particulières, la dose recommandée est d'une gélule de SILODOSINE TEVA 4 mg chaque jour (voir ci-dessous).

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (ClCr ? 50 et ? 80 mL/min).

La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr ? 30 et 50 mL/min) est de 4 mg une fois par jour, pouvant être portée à 8 mg une fois par jour au bout d'une semaine de traitement, selon la réponse spécifique du patient. L'utilisation du

médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr 30 mL/min) n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée.

En l'absence de données, l'utilisation chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de SILODOSINE TEVA dans la population pédiatrique dans l'indication.

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe. La gélule ne doit être ni ouverte ni croquée mais doit être avalée entière, de préférence avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP)

Des cas de SIHP (une variante du syndrome de la pupille étroite) ont été observés au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients suivant ou ayant précédemment suivi un traitement par ?1-bloquants. Il peut en résulter des difficultés techniques supplémentaires pendant l'intervention.

L'instauration d'un traitement par silodosine n'est pas recommandée chez les patients pour lesquels une intervention chirurgicale de la cataracte est programmée. Il est recommandé d'interrompre le traitement par ?1-bloquant 1 à 2 semaines avant toute intervention chirurgicale de la cataracte, mais les bénéfices et la durée de l'arrêt du traitement avant intervention chirurgicale de la cataracte n'ont pas encore été établis.

Lors de l'évaluation préopératoire, le chirurgien ophtalmologiste et son équipe doivent vérifier si le patient qui va être opéré de la cataracte est ou a été traité par silodosine, afin de s'assurer que les mesures appropriées pourront être mises en œuvre pour la prise en charge d'un SIHP pendant l'intervention.

Hypotension orthostatique

L'incidence de l'hypotension orthostatique liée à la silodosine est très faible. Cependant, une baisse de la pression artérielle peut survenir chez certains patients et, dans de rares cas, entraîner une syncope. Dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (tels que des vertiges posturaux), le patient doit s'asseoir ou s'allonger jusqu'à disparition des symptômes. Chez les patients atteints d'hypotension orthostatique, le traitement par silodosine n'est pas recommandé.

Insuffisance rénale

L'utilisation de silodosine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr 30 mL/min) n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'étant disponible, l'utilisation de silodosine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Cancer de la prostate

Une HBP et un cancer de la prostate pouvant se manifester par des symptômes identiques et pouvant coexister, les patients chez lesquels une HBP est suspectée doivent être examinés avant de débuter un traitement par silodosine afin d'exclure la présence d'un cancer de la prostate. Un toucher rectal et, si nécessaire, un dosage du PSA devront être effectués avant le traitement puis à intervalles réguliers.

Le traitement par silodosine entraîne une réduction du volume de l'éjaculat, ce qui peut affecter temporairement la fertilité masculine. Cet effet disparaît après l'arrêt du traitement par silodosine (voir rubrique 4.8).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La silodosine subit un métabolisme intensif, principalement par l'intermédiaire du CYP3A4, de l'alcool déshydrogénase et de l'UGT2B7. La silodosine est également un substrat de la P-glycoprotéine. Les substances ayant un effet inhibiteur (comme le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir ou la ciclosporine) ou inducteur (comme la rifampicine, les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne) sur ces enzymes et protéines de transport peuvent affecter les concentrations plasmatiques de la silodosine et de ses métabolites actifs.

Alpha-bloquants

On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant la sécurité d'utilisation de la silodosine en association avec d'autres antagonistes des récepteurs adrénergiques ?. En conséquence, l'utilisation concomitante d'autres antagonistes des récepteurs adrénergiques ? n'est pas recommandée.

Inhibiteurs du CYP3A4

Lors d'une étude d'interaction, une augmentation d'un facteur 3,7 des concentrations plasmatiques maximales de la silodosine et une augmentation d'un facteur 3,1 de l'exposition à la silodosine (c'est-à-dire de l'ASC) ont été observées après administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 (kétoconazole 400 mg). L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir ou la ciclosporine) n'est pas recommandée.

Lorsque la silodosine a été administrée en association avec un inhibiteur du CYP3A4 de puissance modérée tel que le diltiazem, une augmentation de 30 % environ de l'ASC de la

silodosine a été observée, mais la C_{max} et la demi-vie n'ont pas été affectées. Cette altération n'entraîne aucun retentissement clinique, par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Inhibiteurs de la PDE-5

Des interactions pharmacodynamiques minimes ont été observées entre la silodosine et les doses maximales de sildénafil ou de tadalafil. Lors d'une étude contrôlée *versus* placebo, conduite chez 24 sujets âgés de 45-78 ans recevant de la silodosine, l'administration concomitante de sildénafil 100 mg ou de tadalafil 20 mg n'a provoqué aucune baisse moyenne de la pression artérielle systolique ou diastolique, telle qu'évaluée par les tests orthostatiques (position debout *versus* décubitus dorsal), qui soit cliniquement significative. Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, les baisses moyennes de pression artérielle observées à différents moments de mesure ont été de 5 à 15 mmHg (pour la pression artérielle systolique) et de 0 à 10 mmHg (pour la pression artérielle diastolique). Les tests orthostatiques positifs sont légèrement plus fréquents en cas d'administration concomitante ; cependant, aucun cas d'hypotension orthostatique symptomatique ou de vertige n'est apparu. Les patients prenant des inhibiteurs de la PDE-5 en association avec la silodosine doivent être surveillés afin de détecter tout effet indésirable.

Antihypertenseurs

Lors des études cliniques, de nombreux patients suivaient également un traitement antihypertenseur (à base essentiellement d'agents agissant sur le système rénine-angiotensine, de bêtabloquants, d'inhibiteurs calciques et de diurétiques). Aucune augmentation de l'incidence de l'hypotension orthostatique n'a été constatée. L'instauration d'un traitement antihypertenseur concomitant se fera toutefois avec une prudence particulière et les patients devront être surveillés afin de détecter tout effet indésirable.

Digoxine

Les taux à l'équilibre de la digoxine, un substrat de la P-glycoprotéine, n'ont pas été affectés de façon significative par l'administration concomitante de silodosine 8 mg une fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

Non applicable étant donné que la silodosine n'est destinée qu'aux patients de sexe masculin.

Fertilité

Lors des études cliniques, une émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation a été observée pendant le traitement par silodosine (voir rubrique 4.8), en raison des propriétés pharmacodynamiques de la silodosine. Avant de débuter le traitement, le patient doit être informé de cet effet potentiel pouvant affecter temporairement sa fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

SILODOSINE TEVA a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le patient doit être informé du risque de survenue de symptômes liés à l'hypotension orthostatique (tels que des vertiges) et la prudence est recommandée avant de

conduire une voiture ou d'utiliser une machine, jusqu'à ce que la réaction individuelle du patient à la silodosine ait été déterminée.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de la silodosine a été évaluée dans le cadre de quatre études cliniques de phase II– III contrôlées en double aveugle (931 patients ayant reçu 8 mg de silodosine une fois par jour et 733 patients ayant reçu le placebo) et de l'extension de deux d'entre elles, en ouvert. Au total, 1 581 patients ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour. Parmi eux, 961 patients ont été exposés pendant au moins 6 mois et 384 patients pendant 1 an.

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo et de l'utilisation à long terme, les effets indésirables les plus fréquents (23 %) avec la silodosine ont été les troubles de l'éjaculation comme l'éjaculation rétrograde ou l'émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation. Cet effet peut affecter temporairement la fertilité masculine. Il est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire					Réaction de type allergique y compris gonflement facial, langue gonflée et œdème pharyngé
Affections psychiatriques			Diminution de la libido		
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse		Syncope Perte de conscience [1]	
Affections cardiaques			Tachycardie[1]	Palpitations [1]	
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Hypotension[1]		

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Congestion nasale	
Affections gastro-intestinales		Diarrhée	Nausées Sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires			Tests de fonction hépatique anormaux[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash cutané[1] Prurit[1] Urticaire[1] Éruption d'origine médicamenteuse[1]
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles de l'éjaculation, dont éjaculation rétrograde Emission réduite ou nulle de sperme		Dysfonction érectile
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			

1 - effets indésirables signalés de manière spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance internationale après la commercialisation (fréquences calculées d'après les événements rapportés dans les essais cliniques de phase I– IV et les études non interventionnelles).

Description de certains effets indésirables particuliers

Hypotension orthostatique

L'incidence de l'hypotension orthostatique lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo a été de 1,2 % sous silodosine contre 1,0 % sous placebo. L'hypotension orthostatique peut occasionnellement entraîner une syncope (voir rubrique 4.4).

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP)

Des cas de SIHP ont été signalés lors d'interventions chirurgicales de la cataracte (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

La silodosine a été évaluée à des doses allant jusqu'à 48 mg/jour chez des sujets sains de sexe masculin. L'effet indésirable limitant la dose a été l'hypotension orthostatique. En cas d'ingestion récente, le vomissement forcé ou le lavage d'estomac peuvent être envisagés. Si le surdosage de silodosine entraîne une hypotension orthostatique, une assistance cardiovasculaire doit être mise en place. La silodosine étant fortement (96,6 %) liée aux protéines plasmatiques, la dialyse n'apporte aucun bénéfice significatif.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments urologiques, alpha-bloquants, code ATC : G04CA04.

Mécanisme d'action

La silodosine est fortement sélective vis-à-vis des récepteurs adrénergiques ?1A situés principalement dans la prostate humaine, au niveau de la base de la vessie, du col de la vessie, de la capsule prostatique et de l'urètre prostatique. Le blocage de ces récepteurs adrénergiques ?1A entraîne un relâchement des muscles lisses de ces tissus, ce qui réduit la résistance à l'évacuation hors de la vessie, sans affecter la contractilité du muscle lisse détrusor. Ceci permet d'atténuer à la fois les symptômes irritatifs dus au remplissage de la vessie et les symptômes obstructifs liés à la miction (troubles urinaires du bas appareil, TUBA) associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

La silodosine présente une affinité considérablement plus faible vis-à-vis des récepteurs adrénergiques ?1B situés principalement au niveau du système cardiovasculaire. Il a été montré *in vitro* que le ratio de liaison $?_{1A}/?_{1B}$ de la silodosine est extrêmement élevé (162/1).

Efficacité et sécurité clinique

Lors d'une étude clinique de phase II de recherche de dose, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite avec la silodosine 4 ou 8 mg une fois par jour, une amélioration plus importante du score AUA (*American Urologic Association*) a été observée sous silodosine 8 mg (-6,8 ± 5,8 ; n = 90 ; *p* = 0,0018) et sous silodosine 4 mg (-5,7 ± 5,5 ; n = 88 ; *p* = 0,0355) que sous placebo (-4,0 ± 5,5 ; n = 83).

Plus de 800 patients présentant des symptômes modérés à sévères de HBP (*International Prostate Symptom Score*, IPSS, score initial ? 13) ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour au cours de deux études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo conduites aux États-Unis et d'une étude clinique contrôlée *versus* placebo et *versus* traitement actif conduite en Europe. Dans toutes ces études, les patients n'ayant pas répondu au placebo pendant le délai de latence de 4 semaines sous placebo ont été randomisés pour recevoir le traitement de

l'étude. Dans toutes ces études, une réduction plus importante des symptômes irritatifs et obstructifs de l'HBP (liés, respectivement, à la rétention d'urine et à la difficulté à uriner) a été observée chez les patients traités par la silodosine par rapport aux patients sous placebo d'après l'évaluation effectuée après 12 semaines de traitement. Les données relevées au sein des populations en intention de traiter de chaque étude sont présentées ci-dessous :

Etude	**Groupe de traitement**	**Nombre de patients**	**IPSS Score total**			**IPSS Symptômes irritati**	
			Score initial (± écart type)	Évolution par rapport au score initial	Différence (IC à 95 %) par rapport au placebo	Évolution par rapport au score initial	Différen (IC à 9 par rap au plac
US-1	Silodosine	233	22 ± 5	-6,5	-2,8* (-3,9 ;-1,7)	-2,3	-0,9*
	Placebo	228	21± 5	-3,6		-1,4	(-1,4 ; -
US-2	Silodosine	233	21 ± 5	-6,3	-2,9* (-4,0 ;-1,8)	-2,4	-1,0*
	Placebo	229	21 ± 5	-3,4		-1,3	(-1,5 ; -
Europe	Silodosine	371	19 ± 4	-7,0	-2,3* (-3,2 ;-1,4)	-2,5	-0,7°
	Tamsulosine	376	19 ± 4	-6,7		-2,4	(-1,1 ; -
	Placebo	185	19 ± 4	-4,7	-2,0* (-2,9 ;-1,1)	-1,8	-0,6° (-1,1 ; -

* *p* 0,001 par rapport au placebo ; ° *p* = 0,002 par rapport au placebo

Lors de l'étude clinique européenne, contrôlée *versus* un traitement actif, la non-infériorité de la silodosine 8 mg une fois par jour comparativement à la tamsulosine 0,4 mg une fois par jour a été démontrée : la différence moyenne ajustée (IC à 95 %) entre les traitements pour le score IPSS total dans la population *per protocol* a été de 0,4 (-0,4 à 1,1). Le taux de réponse (c.-à-d. amélioration d'au moins 25 % du score IPSS total) a été significativement plus élevé dans les groupes silodosine (68 %) ou tamsulosine (65 %) que dans le groupe placebo (53 %).

Lors de la phase d'extension à long terme, en ouvert, de ces études contrôlées, les patients ont reçu la silodosine pendant une durée allant jusqu'à 1 an et l'amélioration des symptômes induite par la silodosine en semaine 12 du traitement s'est maintenue pendant la période de 1 an.

Dans un essai clinique de phase IV réalisé en Europe, 77,1 % de la cohorte de patients, dont le score total IPSS moyen était de 18,9 points à l'inclusion, étaient répondeurs à la silodosine (soit une amélioration du score IPSS d'au moins 25 % par rapport à l'inclusion). Environ la moitié de ces patients a rapporté une amélioration des symptômes les plus gênants décrits à l'inclusion (nycturie, fréquence des mictions, diminution du jet urinaire, urgenturie, goutte terminale et vidange incomplète), selon les données du questionnaire ICS.

Aucune baisse significative de la pression artérielle en décubitus dorsal n'a été observée dans aucune des études cliniques conduites avec la silodosine.

La silodosine 8 mg et 24 mg une fois par jour n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur l'électrocardiogramme comparé au placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la silodosine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant une HBP (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage

pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la silodosine et de ses principaux métabolites ont été évaluées chez des sujets adultes de sexe masculin atteints ou non de HBP après administrations uniques et répétées de doses comprises entre 0,1 mg et 48 mg par jour. Le profil pharmacocinétique de la silodosine est linéaire sur l'ensemble de cet intervalle de doses. L'exposition au principal métabolite dans le plasma, la silodosine glucuronide (KMD-3213G), est, à l'équilibre, environ 3 fois supérieure à celle de la substance mère. La silodosine et son conjugué glucuronide atteignent l'équilibre respectivement au bout de 3 et 5 jours de traitement.

Absorption

L'absorption de la silodosine administrée par voie orale est bonne et proportionnelle à la dose. La biodisponibilité absolue du produit est d'environ 32 %.

Une étude *in vitro* sur des cellules Caco-2 a montré que la silodosine est un substrat de la P-glycoprotéine.

Les aliments réduisent la C_{max} d'environ 30 %, augmentent le T_{max} d'environ 1 heure et ont peu d'effet sur l'ASC.

Chez les sujets sains de sexe masculin dans la tranche d'âge cible (n = 16, âge moyen 55 ± 8 ans), après administration de 8 mg par voie orale une fois par jour immédiatement après le petit-déjeuner, et ce pendant 7 jours, les valeurs pharmacocinétiques suivantes ont été obtenues : C_{max} 87 ± 51 ng/mL (écart type), T_{max} 2,5 heures (intervalle 1,0-3,0), ASC 433 ± 286 ng ? h/mL.

Distribution

La silodosine présente un volume de distribution de 0,81 L/kg et se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 96,6 %. Elle ne diffuse pas dans les cellules sanguines.

La silodosine glucuronide se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 91 %.

Biotransformation

La silodosine subit un métabolisme intensif par glucuronidation (UGT2B7), par l'intermédiaire de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase, et par oxydation, principalement par le CYP3A4. Le principal métabolite dans le plasma, le conjugué glucuronide de la silodosine (KMD-3213G), dont l'activité a été démontrée *in vitro*, présente une demi-vie prolongée (environ 24 heures) et atteint des concentrations plasmatiques environ quatre fois supérieures à celles de la silodosine. Les données *in vitro* indiquent que la silodosine n'a pas de pouvoir inhibiteur ou inducteur sur les systèmes enzymatiques du cytochrome P450.

Elimination

Après administration orale de silodosine marquée au ^{14}C, environ 33,5 % de la radioactivité a été retrouvée au bout de 7 jours dans les urines et 54,9 % dans les selles. La clairance totale de la silodosine a été d'environ 0,28 L/h/kg. La silodosine est éliminée principalement sous forme de métabolites ; les quantités de médicament inchangé retrouvées dans les urines sont très faibles. Les demi-vies terminales de la substance mère et de son conjugué glucuronide sont respectivement de 11 heures et 18 heures environ.

Populations particulières

Sujets âgés

L'exposition à la silodosine et à ses principaux métabolites ne varie pas de façon significative avec l'âge, même chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Population pédiatrique

La silodosine n'a pas été évaluée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique

Lors d'une étude en administration unique, les propriétés pharmacocinétiques de la silodosine n'ont pas été modifiées chez neuf patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (scores de Child-Pugh de 7 à 9), comparé aux neuf volontaires sains. Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence car les patients recrutés présentaient des valeurs biochimiques normales, suggérant que la fonction métabolique était normale, alors que du fait d'une ascite et de l'encéphalopathie hépatique, ils étaient classés comme atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la silodosine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiées.

Insuffisance rénale

Lors d'une étude en administration unique, l'exposition à la silodosine (non liée) chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère (n = 8) et modérée (n = 8) a entraîné, en moyenne, une augmentation de la C_{max} (d'un facteur 1,6) et de l'ASC (d'un facteur 1,7) comparé aux patients dont la fonction rénale était normale (n = 8). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (n = 5), l'augmentation de l'exposition a été d'un facteur 2,2 pour la C_{max} et 3,7 pour l'ASC. L'exposition aux principaux métabolites, la silodosine glucuronide et le KMD-3293, a également été augmentée.

Lors d'une étude clinique de phase III, le contrôle des concentrations plasmatiques a montré qu'au total, les concentrations de silodosine au bout de 4 semaines de traitement étaient inchangées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (n = 70), comparé aux patients dont la fonction rénale était normale (n = 155), alors qu'elles avaient doublé en moyenne chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (n = 7).

L'examen des données de sécurité chez les patients recrutés dans l'ensemble des études cliniques ne fait pas apparaître de risque supplémentaire (telle l'augmentation des vertiges ou de l'hypotension orthostatique) lié à une insuffisance rénale légère (n = 487) lors du traitement par la silodosine, comparé aux patients dont la fonction rénale est normale (n = 955). En conséquence, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. L'expérience étant limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (n = 35), il est recommandé d'utiliser la dose initiale plus faible de 4 mg. L'administration de silodosine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas recommandée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, cancérogénèse, mutagénicité et tératogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des effets n'ont été observés chez l'animal (affectant la glande thyroïde chez les rongeurs) qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Chez les rats mâles, une baisse de la fertilité a été observée à partir d'expositions correspondant à environ deux fois l'exposition obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme. L'effet constaté a été réversible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Mannitol, amidon prégélatinisé, fumarate de stéaryle sodique.

Enveloppe de la gélule

Gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

Encre d'impression

Gomme laque, propylèneglycol, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquettes en PVC/PE/PVdC-Aluminium

2 ans.

Plaquettes en OPA/Alu/PVC-Aluminium

30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes en PVC/PE/PVdC-Aluminium

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Plaquettes en OPA/Alu/PVC-Aluminium

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont fournies sous plaquettes (PVC/PE/PVdC-Aluminium) ou sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).

Boîtes de 10, 30, 90 gélules.

Boîtes de 10 × 1, 30 × 1, 90 × 1 gélule (plaquettes prédécoupées unitaires).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA B.V.
SWENSWEG 5
2031GA HAARLEM
PAYS-BAS

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 772 0 4 : Gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVdC-Aluminium) ; boîte de 30.
- 34009 301 772 1 1 : Gélules sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium) ; boîte de 30.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I