

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Silodyx 4 mg cápsulas

Silodyx 8 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Silodyx 4 mg cápsulas

Cada cápsula contém 4 mg de silodosina.

Silodyx 8 mg cápsulas

Cada cápsula contém 8 mg de silodosina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Silodyx 4 mg cápsulas

Cápsula de gelatina, opaca, amarela, tamanho 3 (aproximadamente 15,9 x 5,8 mm).

Silodyx 8 mg cápsulas

Cápsula de gelatina, opaca, branca, tamanho 0 (aproximadamente 21,7 x 7,6 mm).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento dos sinais e sintomas da hiperplasia benigna da próstata (HBP) em homens adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é uma cápsula de Silodyx 8 mg por dia. Em populações especiais de doentes é recomendada uma cápsula de Silodyx 4 mg por dia (ver abaixo).

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos em pessoas idosas (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro ($CL_{CR} \geq 50$ a ≤ 80 ml/min).

Recomenda-se uma dose inicial de 4 mg uma vez por dia, em doentes com compromisso renal moderado ($CL_{CR} \geq 30$ a < 50 ml/min), que pode ser aumentada para 8 mg uma vez por dia, após uma semana de tratamento, dependendo da resposta de cada doente em particular. Não é recomendada a utilização em doentes com compromisso renal grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Como não existem dados disponíveis, não é recomendada a utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Silodyx na população pediátrica para a indicação de hiperplasia benigna da próstata (HBP).

Modo de administração

Via oral.

A cápsula deve ser sempre tomada com alimentos, de preferência à mesma hora todos os dias. A cápsula não deve ser aberta nem mastigada mas engolida inteira, de preferência com um copo com água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS*)

A IFIS (uma variante da síndrome da pupila pequena) foi observada durante a cirurgia às cataratas em alguns doentes em tratamento ou previamente tratados com bloqueadores α_1 . A IFIS pode causar um aumento das complicações relacionadas com o procedimento durante a operação.

O início da terapêutica com silodosina não é recomendado em doentes para os quais está programada cirurgia às cataratas. Recomenda-se a interrupção do tratamento com um bloqueador α_1 1 a 2 semanas antes da cirurgia às cataratas, no entanto, o benefício e duração da suspensão da terapêutica antes da cirurgia às cataratas ainda não foram estabelecidos.

Durante a avaliação pré-operatória, os oftalmologistas e as equipas de oftalmologia devem considerar se os doentes programados para cirurgia às cataratas estão a ser ou foram tratados com silodosina, de modo a garantir que serão tomadas as medidas apropriadas para controlar a IFIS durante a cirurgia.

Efeitos ortostáticos

A incidência de efeitos ortostáticos com silodosina é muito baixa. No entanto, em alguns doentes em particular, pode ocorrer uma diminuição da tensão arterial, conduzindo a casos raros de síncope. Aos primeiros sinais de hipotensão ortostática (como, por exemplo, tonturas posturais), o doente deve sentar-se ou deitar-se até os sintomas terem desaparecido. O tratamento com silodosina não é recomendado em doentes com hipotensão ortostática.

Compromisso renal

Não é recomendada a utilização de silodosina em doentes com compromisso renal grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

Como não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave, não é recomendada a utilização de silodosina nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Carcinoma da próstata

Como a HBP e o carcinoma da próstata podem apresentar os mesmos sintomas e coexistir, os doentes que se suspeita terem uma HBP devem ser examinados antes do início da terapêutica com silodosina para excluir a presença de carcinoma da próstata. O toque retal e, quando necessário, a determinação do antigénio específico da próstata (PSA - *Prostate Specific Antigen*) devem ser efetuados antes do tratamento e, depois deste, em intervalos regulares.

O tratamento com silodosina causa uma diminuição da quantidade de sémen libertada durante o orgasmo que pode afetar temporariamente a fertilidade masculina. Este efeito desaparece após a interrupção de silodosina (ver secção 4.8).

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A silodosina é extensamente metabolizada, principalmente através da CYP3A4, da álcool-desidrogenase e da UGT2B7. A silodosina também é um substrato da glicoproteína P. As substâncias que inibem (tais como cetoconazol, itraconazol, ritonavir ou ciclosporina) ou induzem (tais como rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína) estas enzimas e transportadores podem afetar as concentrações plasmáticas de silodosina e do seu metabolito ativo.

Bloqueadores alfa

Não existe informação suficiente sobre a utilização segura de silodosina em associação com outros antagonistas dos recetores α -adrenérgicos. Por conseguinte, não é recomendada a utilização concomitante de outros antagonistas dos recetores α -adrenérgicos.

Inibidores da CYP3A4

Num estudo de interação, observou-se um aumento 3,7 vezes superior das concentrações plasmáticas máximas de silodosina e um aumento 3,1 vezes superior da exposição à silodosina (isto é, AUC) com a administração simultânea de um inibidor potente da CYP3A4 (cetoconazol 400 mg). Não é recomendada a utilização concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 (tais como cetoconazol, itraconazol, ritonavir ou ciclosporina).

Quando a silodosina foi administrada em concomitância com um inibidor da CYP3A4 de potência moderada como o diltiazem, observou-se um aumento da AUC de aproximadamente 30%, mas a C_{max} e a semivida não foram afetadas. Esta alteração não é clinicamente relevante, não sendo necessários ajustes posológicos.

Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5)

Observaram-se interações farmacodinâmicas mínimas entre silodosina e as doses máximas de sildenafil ou tadalafil. Num estudo controlado com placebo em 24 indivíduos com idade entre os 45 e 78 anos medicados com silodosina, a administração concomitante de sildenafil 100 mg ou de tadalafil 20 mg não induziu diminuições médias clinicamente significativas da tensão arterial sistólica ou diastólica, avaliadas por testes ortostáticos (em pé *versus* supinação). Nos indivíduos com mais de 65 anos, as diminuições médias em diversos pontos de tempo variaram entre 5 e 15 mmHg (sistólica) e 0 e 10 mmHg (diastólica). Testes ortostáticos positivos foram apenas ligeiramente mais frequentes durante a administração concomitante; contudo, não ocorreu ortostase sintomática nem tonturas. Os doentes a tomar inibidores da PDE-5 concomitantemente com silodosina devem ser monitorizados para deteção de possíveis reações adversas.

Anti hipertensores

No programa de estudos clínicos, muitos doentes estavam a ser medicados concomitantemente com terapêutica anti hipertensora (principalmente com agentes com ação no sistema renina-angiotensina, bloqueadores beta, antagonistas do cálcio e diuréticos) sem terem um aumento da incidência de hipotensão ortostática. No entanto, devem tomar-se precauções quando se inicia a utilização concomitante com anti hipertensores e os doentes devem ser monitorizados para deteção de possíveis reações adversas.

Digoxina

Os níveis da digoxina no estado estacionário, um substrato da glicoproteína P, não foram significativamente afetados pela administração concomitante com silodosina na dose de 8 mg uma vez por dia. Não são necessários ajustes posológicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez e amamentação

Não é aplicável porque silodosina destina-se apenas a doentes do sexo masculino.

Fertilidade

Em estudos clínicos, observou-se a ocorrência de ejaculação com diminuição ou ausência de sémen durante o tratamento com silodosina (ver secção 4.8), devido às propriedades farmacodinâmicas da silodosina. Antes do início do tratamento, o doente deve ser informado de que este efeito pode ocorrer, afetando temporariamente a fertilidade masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Silodyx sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Contudo, os doentes devem ser informados sobre a possível ocorrência de sintomas relacionados com hipotensão postural (tais como tonturas) e devem ser advertidos sobre a condução e utilização de máquinas até saberem como são afetados por silodosina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de silodosina foi avaliada em quatro estudos clínicos controlados, em dupla ocultação, de Fase II-III (envolvendo 931 doentes medicados com silodosina na dose de 8 mg uma vez por dia e 733 doentes medicados com placebo) e em dois estudos abertos, de fase de prolongamento, a longo prazo. No total, 1.581 doentes receberam silodosina numa dose de 8 mg uma vez por dia, incluindo 961 doentes expostos durante pelo menos 6 meses e 384 doentes expostos durante um ano.

As reações adversas mais frequentes notificadas com silodosina em estudos clínicos controlados com placebo e durante a utilização prolongada foram as deficiências na ejaculação tais como a ejaculação retrógrada e anejaculação (volume reduzido ou ausência de esperma), com uma frequência de 23%. Esta reação pode afetar temporariamente a fertilidade masculina. É reversível alguns dias após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

No quadro abaixo, as reações adversas notificadas em todos os estudos clínicos e na experiência pós-comercialização a nível mundial para as quais existe uma relação causal aceitável estão indicadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequência da MedDRA: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas observadas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<i>Classe de sistema de órgãos</i>	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Muito raras</i>	<i>Desconhecidos</i>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>					Reações de tipo alérgico incluindo edema facial, edema da língua e edema faríngeo ¹	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>			Diminuição da libido			

<i>Classe de sistema de órgãos</i>	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Muito raras</i>	<i>Desconhecidos</i>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Tonturas		Síncope Perda de consciência ¹		
<i>Cardiopatias</i>			Taquicardia ¹	Palpitações ¹		
<i>Vasculopatias</i>		Hipotensão ortostática	Hipotensão ¹			
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Congestão nasal				
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Diarreia	Náuseas Boca seca			
<i>Doenças hepatobiliares</i>			Testes de função hepática anormais ¹			
<i>Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>			Erupção cutânea ¹ , Prurido ¹ Urticária ¹ Erupção medicamentosa ¹			
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Deficiências na ejaculação incluindo, ejaculação retrógrada Anejaculação		Disfunção erétil			
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>						Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

¹ – reações adversas provenientes de notificações espontâneas na experiência pós-comercialização a nível mundial (frequências calculadas com base em acontecimentos notificados em ensaios clínicos de fases I-IV e em estudos não intervencionais).

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipotensão ortostática

A incidência de hipotensão ortostática em estudos clínicos controlados com placebo foi de 1,2% com silodosina e de 1,0% com placebo. A hipotensão ortostática pode ocasionalmente conduzir a síncope (ver secção 4.4).

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS)

A IFIS foi notificada durante a cirurgia às cataratas (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissoram>

(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A silodosina foi avaliada em doses até 48 mg/dia em indivíduos saudáveis do sexo masculino. A reação adversa limitante da dose foi a hipotensão postural. Se a ingestão for recente, pode considerar-se a indução do vômito ou uma lavagem gástrica. Se uma sobredosagem de silodosina causar hipotensão, tem de ser assegurado suporte cardiovascular. É improvável que a diálise proporcione um benefício significativo dado que a silodosina tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (96,6%).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urológicos, antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa, Código ATC: G04CA04.

Mecanismo de ação

A silodosina é altamente seletiva para os recetores adrenérgicos α_{1A} que estão localizados principalmente na próstata humana, base da bexiga, colo da bexiga, cápsula prostática e uretra prostática. O bloqueio destes recetores adrenérgicos α_{1A} causa o relaxamento do músculo liso destes tecidos, diminuindo assim a resistência a nível do trato de saída da bexiga sem afetar a contractilidade do músculo liso do detrusor. Deste modo produz uma melhoria dos sintomas de armazenamento (irritativos) e esvaziamento (obstrutivos) [sintomas do trato urinário inferior ou LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*)] associados à hiperplasia benigna da próstata.

A silodosina tem uma afinidade substancialmente menor para os recetores adrenérgicos α_{1B} que estão principalmente localizados no sistema cardiovascular. Demonstrou-se *in vitro* que a razão de ligação $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ da silodosina (162:1) é extremamente elevada.

Eficácia e segurança clínicas

Num estudo clínico de Fase II para determinação de doses, controlado com placebo, em dupla ocultação, com silodosina nas doses de 4 mg ou de 8 mg uma vez por dia, observou-se uma melhoria maior na escala do índice de sintomas da Associação Urológica Americana (AUA - *American Urologic Association*) com 8 mg de silodosina ($-6,8 \pm 5,8$, $n = 90$; $p = 0,0018$) e com 4 mg de silodosina ($-5,7 \pm 5,5$, $n = 88$; $p = 0,0355$) em comparação com o placebo ($-4,0 \pm 5,5$, $n = 83$).

Mais de 800 doentes com sintomas moderados a graves de HBP (Escala Internacional de Sintomas da Próstata - *International Prostate Symptom Score*, IPSS, valor inicial ≥ 13) receberam 8 mg de silodosina uma vez por dia em dois estudos clínicos de Fase III controlados com placebo, realizados nos Estados Unidos, e num estudo clínico controlado com tratamento ativo e com placebo realizado na Europa. Em todos os estudos, os doentes que não responderam ao placebo durante a fase de pré-inclusão com placebo por 4 semanas foram aleatorizados para receber o tratamento do estudo. Em todos os estudos, os doentes tratados com silodosina apresentaram uma maior diminuição dos sintomas de armazenamento (irritativos) e de esvaziamento (obstrutivos) da HBP em comparação com o placebo, como avaliado após 12 semanas de tratamento. Indicam-se a seguir os dados observados nas populações de Intenção-de-tratar de cada estudo.

Estudo	Braço de tratamento	N.º de doentes	Classificação total da IPSS			Sintomas irritativos pela IPSS		Sintomas obstrutivos pela IPSS	
			Valor inicial (± DP)	Alteração em relação ao início	Diferença (IC 95%) vs placebo	Alteração em relação ao início	Diferença (IC 95%) vs placebo	Alteração em relação ao início	Diferença (IC 95%) vs placebo
US-1	Silodosina	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	Silodosina	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	Silodosina	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)
	Tansulosina	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

No estudo clínico controlado com o tratamento ativo realizado na Europa, demonstrou-se que a silodosina na dose de 8 mg uma vez por dia não foi inferior à tansulosina na dose de 0,4 mg uma vez por dia: a diferença ajustada das médias (IC 95%) na Classificação Total da IPSS entre tratamentos na população segundo o protocolo foi de 0,4 (-0,4 a 1,1). A taxa de respondedores (isto é, melhoria da classificação total da IPSS em pelo menos 25%) foi significativamente mais elevada nos grupos da silodosina (68%) e da tansulosina (65%) em comparação com o placebo (53%).

Na fase aberta de prolongamento a longo prazo destes estudos controlados, na qual os doentes receberam silodosina durante um período até 1 ano, a melhoria de sintomas induzida pela silodosina na semana 12 do tratamento manteve-se ao longo de 1 ano.

Num ensaio clínico de Fase IV conduzido na Europa com uma classificação total de IPSS inicial média de 18,9 pontos, 77,1% responderam à silodosina (avaliada através da alteração na classificação total da IPSS inicial de pelo menos 25%). Cerca de metade dos doentes notificaram uma melhoria dos sintomas mais incómodos relatados no início do estudo (ou seja, noctúria, frequência, diminuição do jato, urgência, gotejamento terminal e esvaziamento incompleto), avaliada pelo questionário ICS-male.

Não se observou uma diminuição significativa da tensão arterial em supinação em todos os estudos clínicos realizados com silodosina.

A silodosina em doses diárias de 8 mg e de 24 mg não teve efeitos estatisticamente significativos nos intervalos do eletrocardiograma (ECG) ou na repolarização cardíaca em relação ao placebo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Silodyx em todos os subgrupos da população pediátrica em HBP (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da silodosina e dos seus principais metabolitos foi avaliada em indivíduos adultos do sexo masculino com e sem HBP, após administrações únicas e múltiplas com intervalos de doses entre 0,1 mg e 48 mg por dia. A farmacocinética da silodosina é linear em todo este intervalo de doses.

A exposição ao principal metabolito no plasma, glucuronido de silodosina (KMD-3213G), no estado estacionário, é cerca de 3 vezes a exposição à substância parental. A silodosina e o seu glucuronido atingem o estado de equilíbrio respetivamente após 3 dias e 5 dias de tratamento.

Absorção

A silodosina administrada por via oral é bem absorvida e a absorção é proporcional à dose. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente de 32%.

Um estudo *in vitro* com células Caco-2 demonstrou que a silodosina é um substrato da glicoproteína P. Os alimentos diminuem a C_{max} em aproximadamente 30%, aumentam o t_{max} em aproximadamente 1 hora e têm pouco efeito na AUC.

Em indivíduos saudáveis do sexo masculino com idades no intervalo alvo ($n = 16$, idade média 55 ± 8 anos), após administração oral de 8 mg uma vez por dia imediatamente depois do pequeno-almoço, durante 7 dias foram obtidos os seguintes parâmetros farmacocinéticos: C_{max} 87 ± 51 ng/ml (DP), t_{max} 2,5 horas (intervalo: 1,0-3,0), AUC 433 ± 286 ng • h/ml.

Distribuição

A silodosina tem um volume de distribuição de 0,81 l/kg e a sua ligação às proteínas plasmáticas é de 96,6%. Não se distribui nas células sanguíneas.

A ligação às proteínas do glucuronido de silodosina é de 91%.

Biotransformação

A silodosina sofre uma metabolização extensa através das vias de glucuronidação (UGT2B7), da álcool-desidrogenase, da aldeído-desidrogenase e da via oxidativa, principalmente da CYP3A4. Demonstrou-se que o principal metabolito no plasma, o conjugado glucuronido da silodosina (KMD-3213G), é ativo *in vitro*, tem uma semivida prolongada (aproximadamente 24 horas) e atinge concentrações plasmáticas aproximadamente quatro vezes mais elevadas do que as da silodosina. Dados *in vitro* indicam que a silodosina não tem potencial para inibir ou induzir os sistemas enzimáticos do citocromo P450.

Eliminação

Após administração oral de silodosina marcada com ^{14}C , a recuperação da radioatividade após 7 dias foi aproximadamente de 33,5% na urina e de 54,9% nas fezes. A depuração corporal de silodosina foi aproximadamente de 0,28 l/h/kg. A silodosina é excretada principalmente sob a forma de metabolitos, sendo recuperadas na urina quantidades muito pequenas do fármaco inalterado. A semivida de eliminação do fármaco parental e do seu glucuronido é de aproximadamente 11 horas e de 18 horas, respetivamente.

Populações especiais

Idosos

A exposição à silodosina e aos seus principais metabolitos não se altera significativamente com a idade, mesmo em doentes com idade superior a 75 anos.

População pediátrica

A silodosina não foi avaliada em doentes com idade inferior a 18 anos.

Compromisso hepático

Num estudo de dose única, não houve alteração da farmacocinética da silodosina em nove doentes com compromisso hepático moderado (classes 7 a 9 de Child-Pugh), em comparação com nove voluntários saudáveis. Os resultados deste estudo devem ser interpretados com precaução, dado que os doentes incluídos tinham valores bioquímicos normais, indicando uma função metabólica normal, e foram classificados como tendo um compromisso hepático moderado, com base na ascite e encefalopatia hepática.

A farmacocinética da silodosina em doentes com compromisso hepático grave não foi estudada.

Compromisso renal

Num estudo de dose única, a exposição à silodosina (não ligada) em doentes com compromisso renal ligeiro (n = 8) e moderado (n = 8) produziu, em média, um aumento da C_{max} (1,6 vezes) e da AUC (1,7 vezes) em relação a doentes com função renal normal (n = 8). Em doentes com compromisso renal grave (n = 5), o aumento da exposição foi de 2,2 vezes para a C_{max} e de 3,7 vezes para a AUC. A exposição aos principais metabolitos, glucuronido de silodosina e KMD-3293, também aumentou. A monitorização dos níveis plasmáticos num estudo clínico de Fase III revelou que os níveis de silodosina total após 4 semanas de tratamento não se alteraram em doentes com compromisso ligeiro (n = 70), em comparação com doentes com função renal normal (n = 155), enquanto os níveis duplicaram em média em doentes com compromisso moderado (n = 7).

Uma análise dos dados de segurança de doentes incluídos em todos os estudos clínicos não indica que o compromisso renal ligeiro (n = 487) constitua um risco adicional de segurança durante a terapêutica com silodosina (tais como um aumento de tonturas ou da hipotensão ortostática) em comparação com doentes com função renal normal (n = 955). Em consequência, não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro. Como se possui apenas uma experiência limitada em doentes com compromisso renal moderado (n = 35), recomenda-se uma dose inicial mais baixa de 4 mg. Não é recomendada a administração de Silodyx em doentes com compromisso renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, potencial carcinogénico, mutagénico e teratogénico. Apenas se observaram efeitos em animais (afetando a glândula tiroide em roedores) a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Em ratos machos, observou-se fertilidade diminuída com exposições que foram aproximadamente o dobro da exposição na dose humana máxima recomendada. O efeito observado foi reversível.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Silodyx 4 mg e 8 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula

Amido de milho, pré-gelatinizado

Manitol (E421)

Estearato de magnésio

Laurilsulfato de sódio

Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172) (apenas cápsulas de 4 mg)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas são apresentadas em blisters de PVC/PVDC/folha de alumínio, acondicionadas em embalagens exteriores.

Embalagens de 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/607/001
EU/1/09/607/002
EU/1/09/607/003
EU/1/09/607/004
EU/1/09/607/005
EU/1/09/607/006
EU/1/09/607/007
EU/1/09/607/008
EU/1/09/607/009
EU/1/09/607/010
EU/1/09/607/011
EU/1/09/607/012
EU/1/09/607/013
EU/1/09/607/014

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29/01/2010

Data da última renovação: 18/09/2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2019

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.