

MONOGRAPHIE

Pr **RAPAFLO**[®]

Silodosine

Capsules de 8 mg et de 4 mg

Antagoniste sélectif du sous-type ALPHA_{1A} des récepteurs adrénergiques
de la prostate et de la vessie

ATC code : G04C A04

Allergan Inc..
500 – 85 Enterprise Blvd
Markham, Ontario
L6G 0B5
www.allergan.ca

Date de préparation:
12 mars 2018

No de contrôle: 213396

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
STABILITÉ ET CONSERVATION	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
DONNÉES PHARMACEUTIQUES.....	20
ESSAIS CLINIQUES.....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	27
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	37

Pr RAPAFLOR[®]

Silodosine en capsules

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Voie orale	Capsules à libération immédiate dosées à 8 mg et à 4 mg	Voir la section <i>Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement</i> pour connaître la liste complète des ingrédients.

INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE

RAPAFLOR (silodosine) est indiqué dans les cas suivants :

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

Gériatrie (65 ans et plus) : Il a été établi que RAPAFLOR était efficace et sans danger lorsqu'il était administré à la dose thérapeutique (8 mg, une fois par jour) à des patients âgés de plus de 65 ans (voir la section [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Pédiatrie (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RAPAFLOR chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été établies. L'emploi de RAPAFLOR n'est pas indiqué chez l'enfant (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI](#)).

Femmes : L'innocuité et l'efficacité de RAPAFLOR chez la femme n'ont pas été établies. L'emploi de RAPAFLOR n'est pas indiqué chez la femme (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI](#)).

CONTRE-INDICATIONS

- RAPAFLOR (silodosine) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la silodosine ou à l'un des ingrédients présents dans sa préparation. Voir la section [FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie pour la liste complète des ingrédients.
- RAPAFLOR ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique grave (scores de Child-Pugh ≥ 10) (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI](#)).

- RAPAFLOR ne doit pas être administré en cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).
- RAPAFLOR ne doit pas être administré en cas de prise concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, clarithromycine, itraconazole, ritonavir) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).
- RAPAFLOR ne doit pas être administré en cas de prise concomitante d'alpha-bloquants (par exemple, prazosine, térazosine, doxazosine) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme tous les antagonistes des récepteurs α 1-adrénergiques, on peut observer chez certaines personnes une baisse de la tension artérielle pendant le traitement par RAPAFLOR, susceptible d'entraîner, dans de rares cas, une syncope. Dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (vertiges, faiblesse), le patient doit s'asseoir ou s'allonger jusqu'à disparition des symptômes (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, système cardiovasculaire et [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Les patients qui commencent un traitement par RAPAFLOR doivent avoir pour consigne d'éviter les situations qui peuvent occasionner une lésion en cas de syncope.

Généralités

Cancer de la prostate : Le cancer de la prostate et l'HBP ont en commun de nombreux symptômes. Ces deux maladies coexistent fréquemment. C'est pourquoi, si l'on soupçonne la présence d'une HBP, le patient doit subir des examens avant l'instauration du traitement par RAPAFLOR en vue d'écarter la présence d'un cancer de la prostate.

Cancérogenèse et mutagenèse

Des études sur le pouvoir cancérogène et le pouvoir mutagène ont été menées sur des animaux (voir la section [TOXICOLOGIE](#)).

Système cardiovasculaire

RAPAFLOR n'est pas indiqué pour le traitement de l'hypertension.

Une hypotension orthostatique, symptomatique (par exemple, vertiges) ou non, peut apparaître au début du traitement par RAPAFLOR. Comme avec d'autres alpha-bloquants, il existe un risque syncope. Les patients doivent être engagés à la prudence avant de conduire un véhicule, de faire fonctionner une machine ou d'effectuer des tâches dangereuses à l'instauration du traitement.

RAPAFLOR ne doit pas être administré en cas de prise concomitante d'alpha-bloquants.

RAPAFLOR doit être administré avec prudence en cas de prise concomitante de médicaments dont il est établi qu'ils provoquent une hypotension orthostatique ou une syncope, ou qui sont suspects à cet égard (voir la section [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#), [Troubles vasculaires](#) et la section [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Interactions entre les médicaments](#)).

Système endocrinien et métabolisme

RAPAFLO ne doit pas être administré en cas de prise concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4.

Insuffisance hépatique

RAPAFLO ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique grave (scores de Child-Pugh ≥ 10).

Ophtalmologie

Le **syndrome de l'iris flasque peropératoire** a été observé lors d'une intervention chirurgicale de la cataracte chez certains patients qui reçoivent ou ont déjà reçu des alpha 1-bloquants. Cette variante du syndrome de la pupille étroite se caractérise par l'association d'un iris flasque qui gonfle en réponse aux courants d'irrigation peropératoires, par un myosis peropératoire progressif en dépit de la dilatation préopératoire par des médicaments mydriatiques standards et par un risque de prolapsus de l'iris en direction des incisions pratiquées pour réaliser la phacoémulsification. Les patients qui prévoient subir une intervention chirurgicale de la cataracte doivent être invités à informer leur ophtalmologiste qu'ils prennent du RAPAFLO.

Insuffisance rénale

RAPAFLO ne doit pas être administré en cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min), la dose doit être ramenée à 4 mg, une fois par jour, prise lors d'un repas. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 mL/min).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'emploi de RAPAFLO n'est ni indiqué ni recommandé chez la femme. Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié à l'administration de RAPAFLO n'a été observé lors d'études menées chez le rat et le lapin.

Femmes allaitantes : L'emploi de RAPAFLO n'est ni indiqué ni recommandé chez la femme. On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel.

Pédiatrie (moins de 18 ans) : L'emploi de RAPAFLO n'est pas indiqué chez l'enfant.

Gériatrie (65 ans et plus) : Lors d'études cliniques sur le RAPAFLO menées en double aveugle c. placebo pendant douze semaines, 259 patients (55,6 %) étaient âgés de moins de 65 ans, 207 patients (44,4 %) avaient 65 ans et plus, tandis que 60 patients (12,9 %) étaient âgés de 75 ans et plus. Une hypotension orthostatique a été signalée chez 2,3 % des patients sous RAPAFLO âgés de moins de 65 ans (1,2 % chez ceux sous placebo), 2,9 % des patients sous RAPAFLO âgés de 65 ans et plus (1,9 % chez ceux sous placebo) et 5,0 % des patients âgés de 75 ans et plus (0 % chez ceux sous placebo). Il n'y avait autrement aucune différence significative en termes d'innocuité ou d'efficacité entre patients plus âgés et plus jeunes.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

L'éjaculation rétrograde et les vertiges sont les événements indésirables les plus fréquents chez les patients prenant du RAPAFLO. L'éjaculation rétrograde est réversible après l'arrêt de la prise du médicament.

Réactions indésirables du médicament observées lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux constatés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques effectués sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour identifier les événements indésirables liés aux médicaments et estimer leurs taux.

Lors d'essais cliniques de phase III menés aux États-Unis, 897 patients atteints d'une HBP ont été exposés quotidiennement à 8 mg de RAPAFLO. Cela comprend 486 patients exposés pendant six mois et 168 patients exposés pendant une année. La population de patients était âgée de 44 à 87 ans et principalement de type caucasien. Parmi ces patients, 42,8 % avaient 65 ans et plus et 10,7 %, 75 ans et plus.

Des renseignements sur l'innocuité ont été tirés de deux études cliniques de phase III menées en double aveugle c. placebo aux États-Unis (études 1 et 2), dans lesquelles on a administré du RAPAFLO à 466 patients et un placebo à 457 patients. Au moins une réaction indésirable observée pendant le traitement a été signalée par 55,2 % des patients traités par RAPAFLO (36,8 % des patients sous placebo). En tout, 6,4 % des patients traités par RAPAFLO (2,2 % de ceux sous placebo) ont dû interrompre leur traitement en raison d'une réaction indésirable (survenue pendant le traitement), la plus fréquente étant une éjaculation rétrograde (2,8 %) chez les patients traités par RAPAFLO. L'éjaculation rétrograde est réversible après l'arrêt du traitement.

L'incidence des événements indésirables survenus pendant le traitement et répertoriés dans le tableau suivant a été tirée de deux études cliniques multicentriques sur le RAPAFLO (8 mg par jour) menées en double aveugle c. placebo pendant douze semaines chez des patients atteints d'une HBP. Les événements indésirables survenus chez au moins 2 % des patients traités par RAPAFLO et plus fréquemment qu'avec le placebo sont répertoriés dans le [tableau 1](#).

Tableau 1 Événements indésirables survenus pendant le traitement et observés chez au moins 2 % des patients lors d'essais cliniques c. placebo de douze semaines

Événements indésirables	RAPAFLO (n = 466) n (%)	Placebo (n = 457) n (%)
Éjaculation rétrograde	131 (28,1)	4 (0,9)
Vertiges	15 (3,2)	5 (1,1)
Diarrhée	12 (2,6)	6 (1,3)
Hypotension orthostatique	12 (2,6)	7 (1,5)
Céphalées	11 (2,4)	4 (0,9)
Rhinopharyngite	11 (2,4)	10 (2,2)
Congestion nasale	10 (2,1)	1 (0,2)

Le tableau 2 répertorie les événements indésirables liés au traitement signalés chez au moins 1 % et moins de 2 % des patients traités par RAPAFLO lors des études 1 et 2 et survenus plus fréquemment qu'avec le placebo.

Tableau 2 Événements indésirables survenus pendant le traitement observés chez au moins 1 % et moins de 2 % des patients lors des essais cliniques c. placebo de douze semaines

Événements indésirables	RAPAFLO (n = 466) % de patients	Placebo (n = 457) % de patients
Troubles du système nerveux Céphalées	6 (1,3)	1 (0,2)
Troubles vasculaires Hypotension orthostatique	9 (1,9)	7 (1,5)
Troubles gastro-intestinaux Diarrhée	5 (1,1)	1 (0,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Congestion nasale	7 (1,5)	1 (0,2)

Troubles vasculaires

Lors de deux études cliniques de phase III menées en double aveugle c. placebo (études 1 et 2) aux États-Unis, des vertiges liés au traitement ont été observés chez 2,4 % des patients qui recevaient de la silodosine et 0,7 % des patients sous placebo.

Un test d'hypotension orthostatique a été réalisé deux à six heures après l'administration de la première dose lors des deux études cliniques menées en double aveugle c. placebo pendant douze semaines. Après être resté en décubitus dorsal pendant cinq minutes, le patient est invité à se mettre debout. La tension artérielle et la fréquence cardiaque ont été évaluées une minute et trois minutes après le passage en position debout. Un résultat positif se définissait comme une baisse de plus de 30 mm de Hg de la tension artérielle systolique ou de plus de 20 mm de Hg de la tension artérielle diastolique, ou une hausse de plus de 20 battements par minute de la fréquence cardiaque, comme le récapitule le tableau 3.

Tableau 3 Résumé des résultats du test orthostatique réalisé lors des essais cliniques c. placebo de douze semaines

Moment de la mesure	Résultat du test	RAPAFLO (n = 466) % de patients	Placebo (n = 457) % de patients
Une minute après le passage en position debout	Négatif	459 (98,7 %)	454 (99,6 %)
	Positif	6 (1,3 %)	2 (0,4 %)
Trois minutes après le passage en position debout	Négatif	456 (98,1 %)	454 (99,6 %)
	Positif	9 (1,9 %)	2 (0,4 %)

Réactions indésirables du médicament moins fréquentes lors des essais cliniques (< 1 %)

Troubles vasculaires

Un cas de **syncope** chez un patient prenant conjointement de la prazosine a été signalé dans le groupe de traitement par RAPAFLO. Lors d'une étude sur l'innocuité menée en ouvert pendant neuf mois, un cas de perte de connaissance a été observé chez un patient. Comme l'investigateur qui a examiné ce patient n'a pu écarter l'éventualité que la silodosine en soit la cause, cet événement a été considéré comme étant lié à la prise de silodosine.

Réactions indésirables du médicament signalées lors de la pharmacovigilance

Les événements indésirables suivants ont été identifiés après l'octroi de la mise sur le marché de la silodosine. Comme ces événements sont signalés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament :

Troubles de la vue :

Des cas de syndrome de l'iris flasque peropératoire ont été signalés (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie](#)).

Troubles hépatobiliaires :

Des cas d'ictère et d'insuffisance hépatique liés à une élévation des transaminases et des tests anormaux de la fonction hépatique ont été signalés.

Troubles du système immunitaire :

Des cas de réactions allergiques, ne se limitant pas seulement à des réactions cutanées, mais incluant une enflure de la langue et un œdème pharyngé résultant en une hospitalisation ont été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Des cas d'éruption toxique cutanée (éruption médicamenteuse), purpura, éruption cutanée, prurit, urticaire, œdème de Quincke, dermatite exfoliative, gonflement du visage, érythème et érythème polymorphe ont été signalés.

Troubles cardiaques :

Des cas de tachycardie et de palpitations ont été signalés.

Troubles respiratoires :

Des cas de dyspnée, de maladies pulmonaires interstitielles, pneumonie à éosinophiles et pneumonie à éosinophiles (aiguë) ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Aperçu**

RAPAFLO n'est ni un inducteur ni un inhibiteur d'aucune des principales enzymes hépatiques qui interviennent dans le métabolisme d'autres médicaments.

CYP3A4 est une isoenzyme hépatique principale qui intervient dans le métabolisme du RAPAFLO.

Les **inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4**, comme le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine et le ritonavir, augmentent la concentration sanguine en RAPAFLO et l'exposition correspondante (aire sous la courbe ou ASC). RAPAFLO ne doit pas être co-administré avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Voir Interactions-médicamenteuses pour de plus amples informations sur l'accroissement du taux sanguin de RAPAFLO. Cette liste n'étant que partielle, il est recommandé au médecin de consulter la documentation scientifique existante sur d'autres inhibiteurs compétitifs de l'isoenzyme CYP3A4 avant de prescrire le RAPAFLO si d'autres médicaments sont pris conjointement.

Le diltiazem, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP3A4, a augmenté l'ASC du RAPAFLO de 30 % environ, mais la concentration maximale (C_{max}) et la demi-vie étaient inchangées. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

On ignore dans quelle mesure une exposition conjointe à des médicaments métabolisés par l'isoenzyme hépatique CYP3A4 (comme les alpha1-bloquants), des plantes médicinales (en particulier le millepertuis ou le chardon-Marie) et le jus de pamplemousse peuvent influencer sur l'efficacité globale et les effets indésirables de ces médicaments. Par conséquent, la prudence est de mise.

Inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (gp-P) Des études *in vitro* ont indiqué que la silodosine est un substrat de la gp-P. Le kétoconazole, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 qui inhibe également la gp-P, entraînait une augmentation significative de l'exposition à la silodosine. L'inhibition de la gp-P peut aboutir à une augmentation de la concentration en silodosine. Par conséquent, RAPAFLOR n'est pas recommandé chez les patients qui prennent des inhibiteurs puissants de la gp-P, comme la cyclosporine.

Interactions entre les médicaments

Les médicaments sont répertoriés dans le tableau suivant d'après des études ou des rapports de cas d'interaction médicamenteuse, ou de possibles interactions consécutives à l'ampleur et à la gravité inattendues de l'interaction (c'est-à-dire ceux identifiés comme étant contre-indiqués).

Tableau 4 Interactions établies ou potentielles entre les médicaments

Médicament / classe	Référence	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole, 400 mg	EC	Augmentation de la concentration plasmatique en silodosine de 3,7 fois	La prise de silodosine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 n'est pas recommandée.
Inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (ritonavir)	T	Augmentation de la concentration plasmatique en silodosine	La prise de silodosine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 n'est pas recommandée.
Inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (gp-P) (cyclosporine)	T	Augmentation de la concentration plasmatique en silodosine	La prise de silodosine avec des inhibiteurs puissants de la gp-P n'est pas recommandée.
Diltiazem, 300 mg	EC	Augmentation de l'ASC plasmatique de la silodosine de 30 %	L'ASC a augmenté de 30 % environ, mais d'autres paramètres sont restés inchangés. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Digoxine, 0,25 mg	EC	Aucune	Une administration concomitante pendant sept jours n'a pas influé sur le profil pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'un ou l'autre des médicaments.
Sildénafil, 100 mg	EC	Chez les sujets de moins de 65 ans, une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque a été observée lors des tests orthostatiques, tandis que les sujets âgés de 65 ans et plus ont montré une légère baisse moyenne de la tension artérielle.	Aucun cas d'hypotension orthostatique symptomatique ou de vertiges n'a été observé chez les sujets qui recevaient de la silodosine et du sildénafil.
Tadalafil, 20 mg	EC	Chez les sujets de moins de 65 ans, une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque a été observée lors des tests orthostatiques, tandis que les sujets âgés de 65 ans et plus ont montré une légère baisse moyenne de la tension artérielle.	Aucun cas d'hypotension orthostatique symptomatique ou de vertiges n'a été observé chez les sujets qui recevaient de la silodosine et du tadalafil.

Tableau 4 Interactions établies ou potentielles entre les médicaments

Médicament / classe	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antihypertenseurs	EC	Incidence légèrement accrue d'effets indésirables en cas de prise concomitante	Environ un tiers des patients inclus dans les études cliniques de phase III prenaient conjointement des antihypertenseurs. L'incidence des cas de vertiges et d'hypotension orthostatique chez ces patients était supérieure à celle observée dans la population générale qui prend de la silodosine (4,6 % contre 3,8 % et 3,4 % contre 3,2 %, respectivement). La prise d'un traitement antihypertenseur concomitant se fera avec une prudence particulière et les patients devront être suivis afin de déceler tout événement indésirable.
Alpha 1-bloquants	T	Accroissement des effets orthostatiques	Des interactions pharmacodynamiques peuvent être attendues et la silodosine ne doit pas être prise conjointement avec d'autres alpha-bloquants. Néanmoins, la prise d'un traitement antihypertenseur concomitant se fera avec une prudence particulière et les patients devront être suivis afin de déceler tout événement indésirable.

Légende : EC = essai clinique; T = considération théorique

Interactions entre le médicament et les aliments

La biodisponibilité orale de la silodosine est inchangée par la prise de nourriture. Les aliments réduisent la C_{max} d'environ 30 % et augmentent le T_{max} d'environ une heure.

RAPAFLO doit être pris par voie orale, une fois par jour, lors d'un repas.

Interactions entre le médicament et les plantes médicinales

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

Interactions entre le médicament et les analyses de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été observée lors des évaluations cliniques. Un traitement par RAPAFLO sur une durée allant jusqu'à 52 semaines n'a eu aucun effet significatif sur l'antigène spécifique de la prostate (ASP).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Avant de prescrire le RAPAFLO, envisager les situations suivantes susceptibles d'influer sur la posologie du médicament :

- Inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Système endocrinien et métabolisme](#))
- Insuffisance hépatique (voir la [section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Insuffisance hépatique](#))
- Insuffisance rénale (voir la [section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Insuffisance rénale](#))

Posologie recommandée et adaptation posologique

La posologie recommandée pour le traitement des signes et des symptômes de l'HBP est de 8 mg de RAPAFLO (silodosine), une fois par jour, pris lors d'un repas.

Insuffisance rénale : RAPAFLO est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min), la dose doit être ramenée à 4 mg, une fois par jour, prise lors d'un repas. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 mL/min).

Insuffisance hépatique : Le RAPAFLO n'ayant pas été étudié dans les cas d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh ≥ 10), il est par conséquent contre-indiqué chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de RAPAFLO, la dose oubliée peut être prise ultérieurement le même jour. Si un jour est manqué, sauter la dose oubliée et reprendre le schéma posologique habituel. Ne pas prendre une double dose.

Administration

RAPAFLO doit être pris par voie orale, une fois par jour, lors d'un repas.

Les capsules de RAPAFLO peuvent également être administrées en ouvrant avec soin la capsule et en répandant la poudre qu'elle contient sur une cuillère de compote de pommes. La compote de pommes doit être avalée immédiatement, sans la mastiquer, suivie par un verre d'eau fraîche pour déglutir complètement la poudre. La compote de pommes utilisée ne doit pas être chaude et doit être suffisamment liquide pour pouvoir être avalée sans être mastiquée. Le mélange de poudre et de compote de pommes doit être ingéré immédiatement et non conservé en vue d'une prise ultérieure. Il n'est pas recommandé de diviser le contenu d'une capsule de RAPAFLO.

SURDOSAGE

RAPAFLO a été évalué à des doses allant jusqu'à 48 mg/jour chez des sujets sains de sexe masculin. L'événement indésirable limitant la dose était l'hypotension orthostatique.

Si un surdosage de RAPAFLO entraîne une hypotension orthostatique, la mise en place d'une assistance cardiovasculaire revêt la plus grande importance. Le rétablissement de la tension artérielle et la normalisation de la fréquence cardiaque peuvent s'obtenir en maintenant le patient en décubitus dorsal. Si cette mesure est insuffisante, l'administration d'une perfusion intraveineuse doit être envisagée. Si nécessaire, des vasopresseurs peuvent être utilisés et la fonction rénale doit être suivie et aidée comme il convient. La silodosine étant fortement (97 %) liée aux protéines plasmatiques, la dialyse n'apporte aucun bénéfice significatif.

Pour prendre en charge un surdosage présumé de médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Indiquée pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), la silodosine est un antagoniste urosélectif des récepteurs α_{1A} -adrénergiques post-synaptiques que l'on trouve dans la prostate, le bas-fond de la vessie, le col de la vessie, la capsule de la prostate et l'urètre prostatique.

Propriétés pharmacodynamiques

Les signes cliniques de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) sont imputables à l'obstruction de l'évacuation de la vessie provoquée par des facteurs anatomiques (statiques) et fonctionnels (dynamiques). Le facteur statique est lié à une augmentation du volume de la prostate qui peut ne pas provoquer de symptômes. Le facteur dynamique est surtout lié à une augmentation de la tonicité du muscle lisse dans la prostate, la capsule de la prostate, le bas-fond de la vessie, le col de la vessie et l'urètre prostatique. Cette augmentation de la tonicité est régulée par l'activation des récepteurs α_1 -adrénergiques et produit une augmentation de la résistance à la miction urinaire et des symptômes de l'HBP, comme le retard à la miction, un jet mictionnel faible et discontinu, une miction impérieuse et un écoulement postmictionnel, ainsi que des mictions plus fréquentes, en particulier la nuit.

Les effets thérapeutiques de la silodosine tiennent à ses effets sur les récepteurs adrénérergiques du système nerveux sympathique. Ces récepteurs adrénérergiques sont des récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G, qui facilitent les actions catécholaminérergiques. À ce jour, trois membres distincts de cette famille ont été identifiés : α_{1A} , α_{1B} , et α_{1D} . Les récepteurs α_{1A} -adrénérergiques sont exprimés en abondance dans le stroma prostatique, tandis que les récepteurs α_{1D} -adrénérergiques sont le sous-type prédominant dans les voies nasales, la moelle épinière et la vessie chez l'homme. Les récepteurs α_{1A} -adrénérergiques et les récepteurs α_{1B} -adrénérergiques sont tous deux exprimés dans le muscle lisse vasculaire chez l'homme. Cependant, avec l'âge, la proportion entre ces sous-types évolue et les récepteurs α_{1B} -adrénérergiques deviennent la forme prédominante dans l'appareil vasculaire, en particulier chez les patients de plus de 65 ans.

La silodosine est hautement sélective des récepteurs α_{1A} -adrénergiques. Le blocage de ces récepteurs α_{1A} -adrénergiques entraîne un relâchement du muscle lisse de la prostate, ce qui améliore le débit urinaire et réduit les symptômes d'HBP. La silodosine présente une affinité nettement plus faible pour les récepteurs α_{1B} -adrénergiques.

Une étude *in vitro* examinant l'affinité de liaison de la silodosine pour les trois sous-types de récepteur alpha-1-adrénergique (alpha-1A, alpha-1B et alpha-1D) a été menée. Les résultats de l'étude ont montré que la silodosine se lie avec une haute affinité au sous-type alpha-1A et que le rapport de liaison α_{1A}/α_{1B} de la silodosine est extrêmement élevé (162/1), tandis que le rapport de liaison α_{1A}/α_{1D} de la silodosine est modéré (55/1). Ce qu'illustre le tableau ci-dessous.

Tableau 5 Affinité pour le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique et sélectivité pour le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique de la silodosine chez l'homme

Médicament testé	Valeur de pKi			Sélectivité pour le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique ^a	
	Récepteur α_{1A} -adrénergique	Récepteur α_{1B} -adrénergique	Récepteur α_{1D} -adrénergique	Rapport α_{1A}/α_{1B}	Rapport α_{1A}/α_{1D}
silodosine (KMD-3213)	10,4 ± 0,07	8,19 ± 0,04	8,66 ± 0,02	162	55,0

La valeur de pKi indiquée dans le tableau représente la moyenne ± l'erreur-type de trois séries.

a) La sélectivité pour le sous-type (rapports α_{1A}/α_{1B} et α_{1A}/α_{1D}) a été calculée d'après le rapport après conversion de la concentration, en particulier, en utilisant $10^M [M = pKi (\alpha_{1A}) - pKi (\alpha_{1B} \text{ ou } \alpha_{1D})]$. (Exemple : $M = 10,4 - 8,18 = 2,21$ $10^{2,21} = 162$)

Lors d'études cliniques c. placebo menées chez des patients atteints d'une HBP, il a été montré que le RAPAFLO augmentait de façon significative le débit urinaire maximal (Qmax) moyen de 30 %, effet qui s'observe dès la première dose. Ces effets urodynamiques favorables peuvent être responsables de l'amélioration des symptômes d'irritation et d'obstruction des voies urinaires inférieures observée. L'indice de qualité de vie est également nettement amélioré chez les patients sous RAPAFLO.

Electrocardiographie

L'effet de RAPAFLO sur l'intervalle QT a été évalué dans le cadre d'une étude randomisée c. placebo et médicament placebo et médicament actif (moxifloxacine), menée en double aveugle et en groupes parallèles, chez 183 sujets de sexe masculin en santé âgés de 18 à 45 ans. Les sujets ont reçu 8 mg de RAPAFLO ou 24 mg de RAPAFLO ou un placebo, une fois par jour pendant cinq jours, ou une seule dose de 400 mg de moxifloxacine le jour 5 uniquement. La dose de 24 mg de RAPAFLO a été retenue pour obtenir un taux sanguin de silodosine qui peut être interprété comme un cas d'exposition « dans la pire éventualité » (c'est-à-dire, dans le cas d'une néphropathie concomitante ou de la prise d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4). L'intervalle QT a été mesuré durant une période de 24 heures, suivant la prise le jour 5 (à l'état d'équilibre de la concentration en silodosine).

Chez les 183 patients analysés, RAPAFLO n'a été associé à une augmentation de l'intervalle QT individuel corrigé (QTcI) à aucun moment lors des mesures effectuées à l'état d'équilibre, tandis

que la moxifloxacine, le contrôle actif, était associé à une augmentation maximale de 9,59 ms de QTcI.

Il n'y a eu aucun signe de torsade de pointes dans l'expérience post-commercialisation de la silodosine.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la silodosine a été évaluée chez des sujets adultes de sexe masculin à des doses comprises entre 0,1 mg et 24 mg par jour. Le profil pharmacocinétique de la silodosine est linéaire sur l'ensemble de cette gamme posologique.

Absorption :

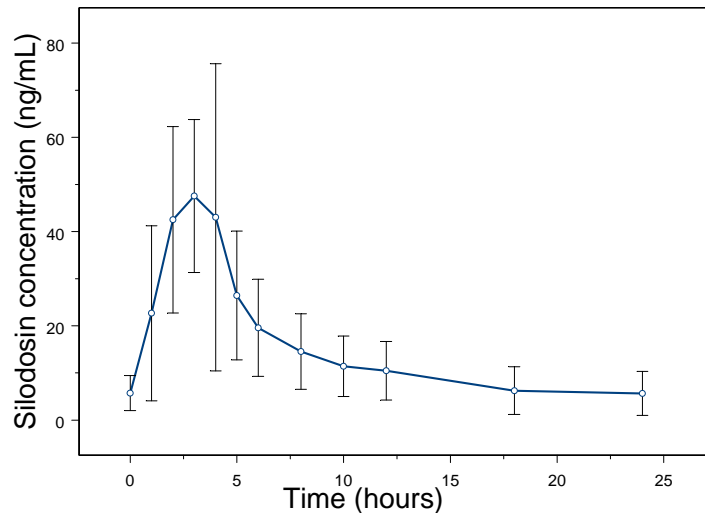
Les propriétés pharmacocinétiques de la silodosine, administrée à raison de 8 mg une fois par jour, ont été établies dans le cadre d'une étude pharmacocinétique sur plusieurs doses, menée en ouvert pendant sept-jours chez 19 sujets de sexe masculin en santé de la tranche d'âge visée (au moins 45 ans). Le tableau 6 et la figure 1 présentent le profil pharmacocinétique à l'état d'équilibre observé lors de cette étude.

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm ÉT) à l'état d'équilibre chez des sujets de sexe masculin après la prise de 8 mg de silodosine, une fois par jour, lors d'un repas

C_{max} (ng/mL)	T_{max} (heures)	$t_{1/2}$ (heures)	ASC_{ee} (ng•h/mL)
61,6 \pm 27,54	2,6 \pm 0,90	13,3 \pm 8,07	373,4 \pm 164,94

C_{max} = concentration maximale, t_{max} = délai avant d'atteindre la C_{max} , $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination, ASC_{ee} = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre

Figure 1 Profil de la concentration plasmatique moyenne (\pm ET) en silodosine à l'état d'équilibre en fonction du temps chez des sujets de sexe masculin en santé appartenant à la tranche d'âge visée après la prise de 8 mg de silodosine, une fois par jour, avec de la nourriture



La biodisponibilité absolue du produit est d'environ 32 %.

L'effet d'un repas moyennement calorique avec une teneur modérée en gras était variable. La C_{max} en silodosine a diminué d'environ 18 à 43 % et l'ASC, de 4 à 49 % sur l'ensemble de ces trois études.

Distribution :

La silodosine présente un volume de distribution apparent de 49,5 L et se trouve sous forme liée aux protéines à hauteur de 97 % environ.

Métabolisme :

La silodosine subit un métabolisme intensif par glucuronidation, par l'intermédiaire de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase et par la voie du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Le métabolite principal de la silodosine est un glucuroconjugué (KMD-3213G), formé par conjugaison directe de la silodosine sous l'action de l'UDP-glucuronosyltransférase 2B7 (UGT2B7). L'administration conjointe d'inhibiteurs de l'UGT2B7 (p. ex., probénécid, acide valproïque, fluconazole) peut accroître l'exposition à la silodosine. Des études *in vitro* ont montré que KMD-3213G est actif, présente une demi-vie prolongée (environ 24 heures) et atteint une exposition plasmatique (ASC) environ quatre fois supérieure à celle de la silodosine. Le second métabolite majeur (KMD-3293) est formé sous l'action de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase, et atteint une exposition plasmatique semblable à celle de la silodosine. KMD-3293 ne devrait pas contribuer de manière significative à l'activité pharmacologique globale de RAPAFLOR.

Excrétion :

Après administration orale de silodosine marquée au C¹⁴, environ 33,5 % de la radioactivité a été retrouvée au bout de dix jours dans les urines et 54,9 % dans les selles. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique de la silodosine était d'environ 10 L par heure.

Populations et affections particulières**Pédiatrie :**

RAPAFLO n'a pas été évalué chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie :

Une étude a été menée pour comparer seize hommes âgés de 65 à 75 ans, quinze hommes de plus de 75 ans et seize hommes de 45 à 64 ans. L'exposition (ASC) et la demi-vie d'élimination de la silodosine étaient environ 10 % inférieures et 17 % supérieures, respectivement, chez les hommes âgés de 65 à 75 ans comparativement aux sujets plus jeunes, et environ 16 % inférieures et 35 % supérieures, respectivement chez les hommes âgés de plus de 75 ans comparativement aux sujets plus jeunes. Des baisses de la C_{max} de 13 % et de 40 % ont été observées chez les hommes de 65 à 75 ans et de plus de 75 ans, respectivement. Compte tenu de l'ampleur modérée de ces changements, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Gériatrie](#)).

Sexe :

RAPAFLO n'a pas été évalué chez la femme.

Origine ethnique :

Aucune étude clinique n'a été menée pour examiner spécifiquement les effets de l'origine ethnique. Cependant, les données cliniques disponibles ne donnent pas à penser qu'il existe de différences importantes au plan clinique.

Insuffisance hépatique :

Une étude a comparé neuf patients de sexe masculin atteints d'insuffisance hépatique modérée (scores de Child-Pugh de 7 à 9) à neuf sujets de sexe masculin en santé. Le profil pharmacocinétique de la silodosine d'une dose unique n'était pas modifié de manière significative dans les cas d'insuffisance hépatique modérée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique de la silodosine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'a pas été étudiée. RAPAFLO ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique grave (scores de Child-Pugh \geq 10).

Insuffisance rénale :

Une étude a comparé six sujets atteints d'insuffisance rénale modérée à sept sujets dont la fonction rénale était normale. L'ASC de la silodosine totale (sous forme liée ou non liée), la C_{max} et la demi-vie d'élimination étaient 3,2, 3,1 et 2 fois plus élevées, respectivement, chez les insuffisants rénaux. L'ASC de la silodosine sous forme non liée et la C_{max} étaient 2,0 et 1,5 fois

plus élevées, respectivement, dans les cas d'insuffisance rénale modérée comparativement aux sujets témoins normaux.

Une autre étude a comparé huit sujets atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et cinq sujets atteints d'insuffisance rénale grave à huit sujets dont la fonction rénale était normale. L'ASC de la silodosine totale (sous forme liée ou non liée), la C_{max} et la demi-vie d'élimination étaient 1,9, 1,7 et 1,3 fois plus élevées, respectivement, dans les cas d'insuffisance rénale légère, et 2,2, 1,5 et 1,7 fois plus élevées, respectivement, dans les cas d'insuffisance rénale modérée. L'accroissement de l'exposition à la silodosine sous forme non liée était plus important dans les cas d'insuffisance rénale grave (C_{max} et ASC 2,2 et 3,7 fois plus élevées, respectivement, comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale) que dans les cas d'insuffisance rénale modérée ou légère (C_{max} et ASC 1,6 et 1,8 fois plus élevées, respectivement). Lors d'études cliniques contrôlées et non contrôlées, l'incidence des cas d'hypotension orthostatique et de vertiges était supérieure chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités par 8 mg de RAPAFLOR quotidiennement comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale ou atteints d'insuffisance rénale légère.

RAPAFLOR est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min), la dose doit être ramenée à 4 mg, une fois par jour, prise lors d'un repas. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 mL/min).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à température ambiante régulée (15 à 30 °C). Tenir hors de la portée des enfants. Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune directive particulière de manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque capsule de RAPAFLOR dosée à 8 mg à prendre par voie orale contient 8 mg de silodosine et les ingrédients inactifs suivants : D-mannitol, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé et laurylsulfate de sodium. Les capsules en gélatine de taille n° 1 contiennent de la gélatine et du dioxyde de titane. Les capsules sont imprimées avec de l'encre alimentaire qui contient de la laque d'aluminium (bleu FD&C n° 1) et de l'oxyde de fer jaune. La moitié supérieure de la capsule porte l'inscription « WATSON 152 » en vert. Le corps porte l'inscription « 8 mg » en vert. Les capsules de 8 mg sont conditionnées en flacons unitaires de polyéthylène haute densité de :

- 30 capsules
- 90 capsules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées sur le marché canadien.

Chaque capsule de RAPAFLO dosée à 4 mg à prendre par voie orale contient 4 mg de silodosine et les ingrédients inactifs suivants : D-mannitol, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé et laurylsulfate de sodium. Les capsules en gélatine de taille n° 3 contiennent de la gélatine et du dioxyde de titane. Les capsules sont imprimées avec de l'encre alimentaire qui contient de l'oxyde de fer jaune. La moitié supérieure de la capsule porte l'inscription « WATSON 151 » de couleur or. Le corps porte l'inscription « 4 mg » de couleur or. Les capsules de 4 mg sont conditionnées en flacons unitaires de polyéthylène haute densité de :

- 30 capsules
- 90 capsules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées sur le marché canadien.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

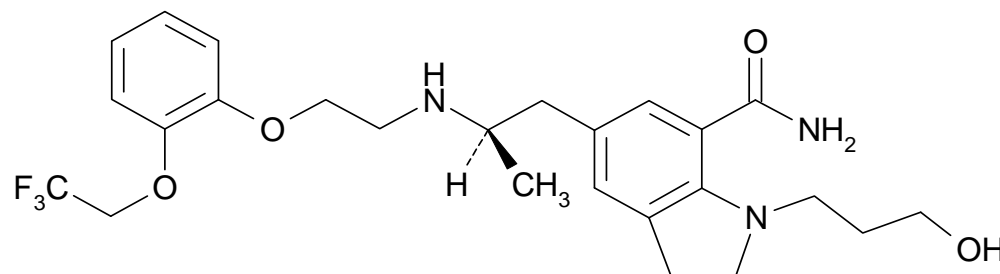
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : silodosine

Nom chimique : (-)-1-(3-Hydroxypropyl)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenoxy]ethyl} amino)propyl]-2,3-dihydro-1H-indole-7-carboxamide.

Forme moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₃₂F₃N₃O₄; 495,53

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La silodosine est une poudre blanche à blanc jaune pâle dont le point de fusion varie d'environ 105 à 109 °C. Elle est très soluble dans l'acide acétique, facilement soluble dans l'alcool et très légèrement soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Caractéristiques démographiques de l'étude et plan de l'essai

Hyperplasie bénigne de la prostate (HPB) :

Deux études cliniques multicentriques randomisées portant sur la silodosine (8 mg par jour) ont été menées en double aveugle c. placebo pendant douze semaines. Dans ces deux études, 923 patients [âge moyen de 64,6 ans; caucasiens (89,3 %), hispaniques (4,9 %), noirs (3,9 %), asiatiques (1,2 %), autres (0,8 %)] ont été randomisés et 466 patients ont reçu 8 mg par jour de RAPAFLOR (silodosine). Les deux études suivaient un plan identique hormis l'inclusion d'un prélèvement destiné à réaliser des analyses pharmacocinétiques dans l'étude 1. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le score international des symptômes de prostatisme (l'International Prostate Symptom Score ou IPSS), qui évaluait les symptômes d'irritation (fréquence, besoin impérieux et nycturie) et d'obstruction (retard à la miction, miction incomplète et jet mictionnel faible et discontinu). Le débit urinaire maximal (Q_{max}) était une mesure secondaire de l'efficacité.

Résultats d'étude

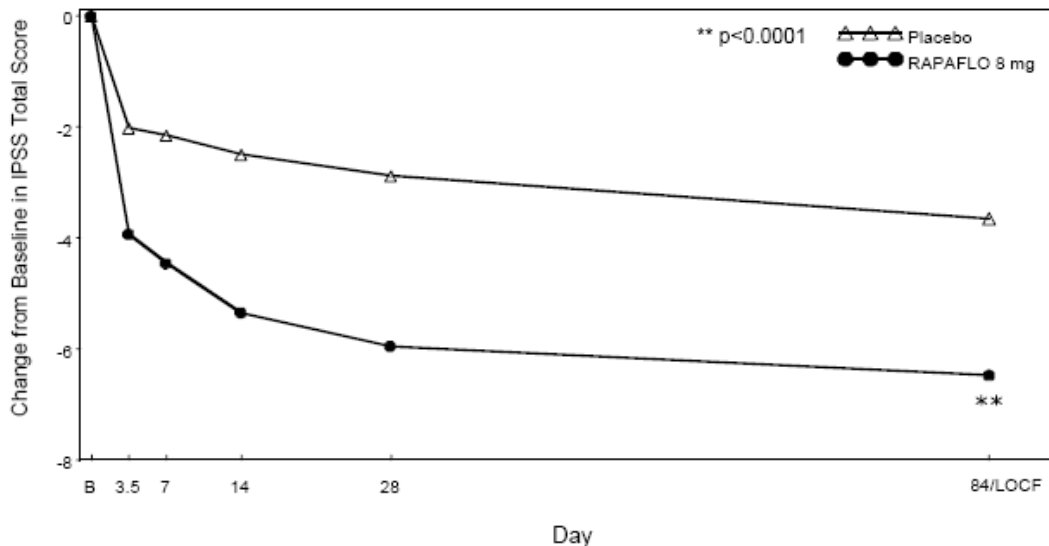
La variation moyenne entre la valeur initiale et la dernière mesure (semaine 12) du score IPSS total était statistiquement nettement plus importante pour les groupes traités par RAPAFLO que pour ceux ayant reçu un placebo dans les deux études (tableau 7 et figure 2 et figure 3).

Tableau 7 Variation moyenne par rapport à sa valeur initiale du score international des symptômes de prostatisme (IPSS) observée lors de deux études randomisées et contrôlées, menées en double-aveugle

Score symptomatique total	Étude 1			Étude 2		
	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 228)	Valeur de <i>p</i>	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 229)	Valeur de <i>p</i>
Valeur initiale	21,5 (5,38)	21,4 (4,91)		21,2 (4,88)	21,2 (4,92)	
Variation par rapport à la valeur initiale au bout de trois à quatre jours	-3,9 (5,40)	-2,0 (4,34)	< 0,0001	-4,4 (5,12)	-2,5 (4,39)	< 0,0001
Variation par rapport à la valeur initiale à la semaine 12 ou LOCF	-6,5 (6,73)	-3,6 (5,85)	< 0,0001	-6,3 (6,54)	-3,4 (5,83)	< 0,0001

LOCF – Dernière observation reportée chez les sujets pour lesquels on ne dispose pas de données à douze semaines de traitement

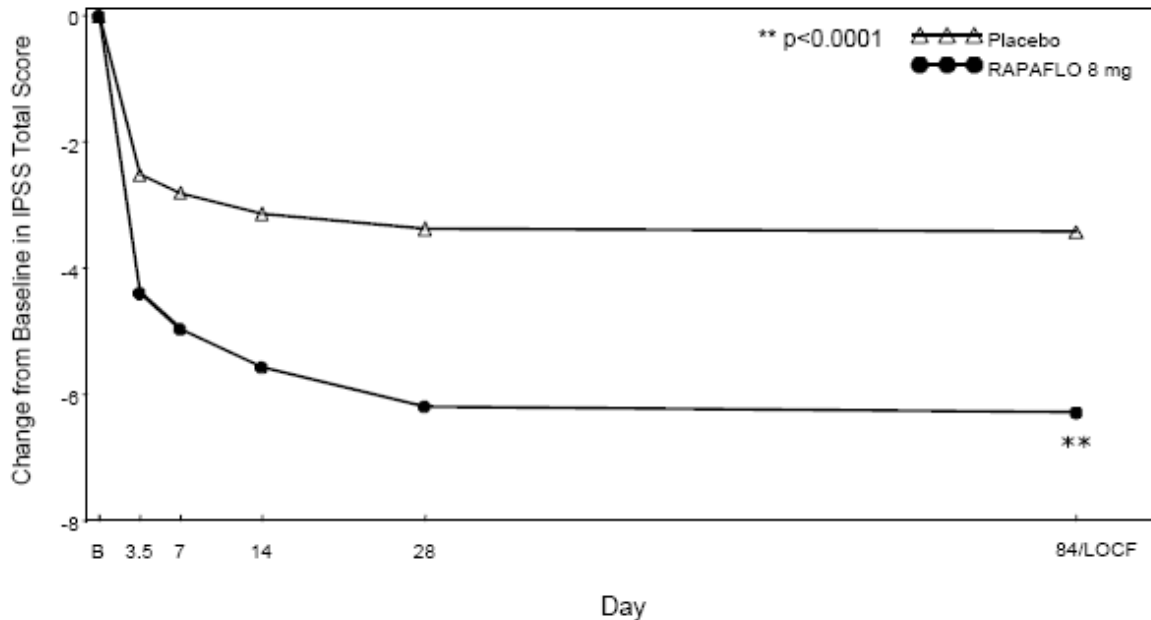
Figure 2 Variation moyenne par rapport à sa valeur initiale du score IPSS total par groupe de traitement et visite lors de l'étude 1



B – Mesure de la valeur initiale effectuée le jour 1 de l'étude avant l'administration de la première dose. Les valeurs suivantes sont celles de cas observés hormis les valeurs LOCF.

LOCF – Dernière observation reportée pour les patients qui n'accomplissent pas les douze semaines de traitement.

Figure 3 Variation moyenne par rapport à sa valeur initiale du score IPSS total par groupe de traitement et visite lors de l'étude



2

B – Mesure de la valeur initiale effectuée le jour 1 de l'étude avant l'administration de la première dose. Les valeurs suivantes sont celles de cas observés hormis les valeurs LOCF.

LOCF – Dernière observation reportée chez les sujets pour lesquels on ne dispose pas de données à douze semaines de traitement.

RAPAFLOR a produit des réductions hautement significatives ($p < 0,0001$) du score IPSS total à tous les points de mesure lors des études, montrant des effets à la fois rapides (en trois à quatre jours) et soutenus.

RAPAFLOR a produit des réductions importantes, rapides et soutenues des symptômes d'irritation et d'obstruction, mesurées par la variation par rapport aux valeurs initiales des sous-échelles de mesure correspondantes du score IPSS. Le [tableau 8](#) et le [tableau 9](#) présentent les résultats des sous-échelles de mesure des symptômes d'irritation et d'obstruction du score IPSS.

Tableau 8 Variation moyenne (ÉT) par rapport à sa valeur initiale de la sous-échelle de mesure des symptômes d'irritation du score IPSS observée lors de deux études randomisées et contrôlées, menées en double-aveugle

Score des symptômes d'irritation	Étude 1			Étude 2		
	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 228)	Valeur de p	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 229)	Valeur de p
Valeur initiale	9,5 (2,56)	9,4 (2,44)		9,2 (2,62)	9,2 (2,59)	
Variation par rapport à la valeur initiale au bout de trois à quatre jours	-1,3 (2,42)	-0,8 (2,17)	0,0192	-1,5 (2,29)	-0,9 (2,15)	0,0033
Variation par rapport à la valeur initiale à la semaine 12 ou LOCF	-2,3 (2,97)	-1,4 (2,70)	0,0004	-2,4 (2,89)	-1,3 (2,62)	0,0001

LOCF – Dernière observation reportée chez les sujets pour lesquels on ne dispose pas de données à douze semaines de traitement.

Table 9 Variation moyenne (ÉT) par rapport à sa valeur initiale de la sous-échelle de mesure des symptômes d'obstruction du score IPSS observée lors de deux études randomisées et contrôlées, menées en double aveugle

Score des symptômes d'obstruction	Étude 1			Étude 2		
	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 228)	Valeur de p	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 229)	Valeur de p
Valeur initiale	12,0 (3,85)	12,0 (3,57)		12,0 (3,26)	11,9 (3,49)	
Variation par rapport à la valeur initiale au bout de trois à quatre jours	-2,6 (3,57)	-1,2 (2,91)	< 0,0001	-2,9 (3,53)	-1,6 (3,06)	< 0,0001
Variation par rapport à la valeur initiale à la semaine 12 ou LOCF	-4,2 (4,32)	-2,2 (3,75)	< 0,0001	-3,9 (4,31)	-2,1 (3,77)	< 0,0001

LOCF – Dernière observation reportée chez les sujets pour lesquels on ne dispose pas de données à douze semaines de traitement.

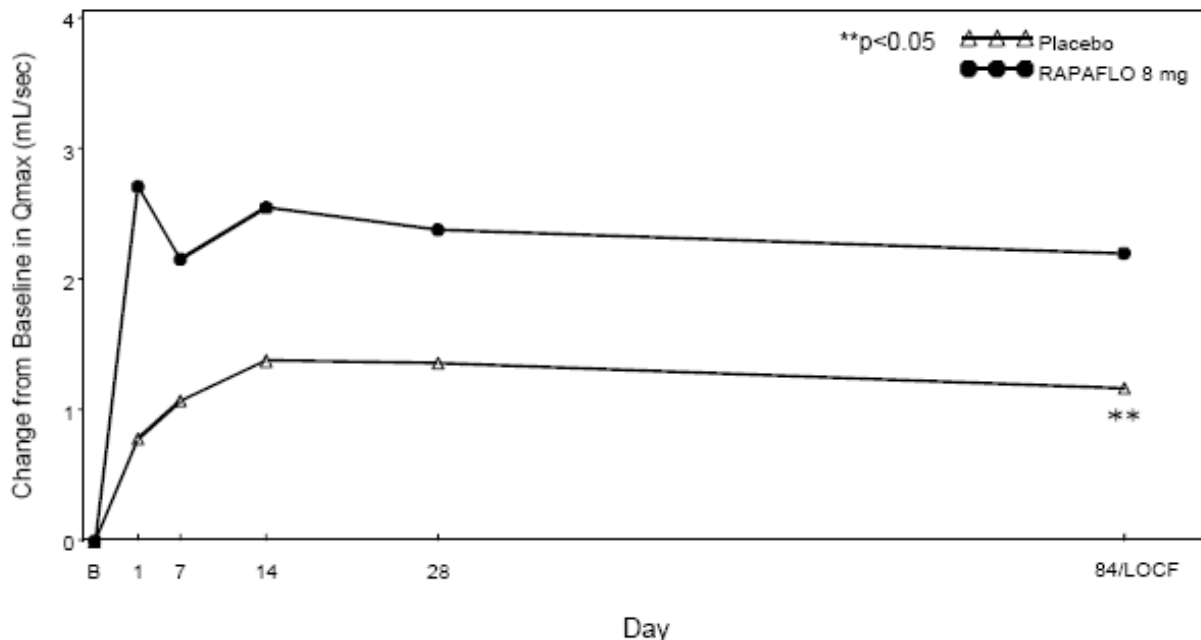
RAPAFLO a produit une augmentation rapide et significative du débit urinaire maximal depuis sa valeur initiale jusqu'à la dernière mesure comparativement au placebo lors des deux études (tableau 10 et figure 4 et figure 5). Des effets thérapeutiques statistiquement significatifs sur le débit urinaire maximal ont été observés dans les deux à six heures après l'administration de la première dose et à la fin des études 1 et 2.

Tableau 10 Variation moyenne (ET) par rapport à sa valeur initiale du débit urinaire maximal (ml/s) observée lors de deux études randomisées et contrôlées, menées en double aveugle

Débit maximal moyen (ml/s)	Étude 1			Étude 2		
	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 228)	Valeur de p	RAPAFLO 8 mg (n = 233)	Placebo (n = 229)	Valeur de p
Valeur initiale	9,0 (2,60)	9,0 (2,85)		8,4 (2,48)	8,7 (2,67)	
Variation par rapport à la valeur initiale au bout de deux à six heures	2,7 (3,48)	0,8 (3,05)	< 0,0001	2,9 (3,41)	2,1 (4,26)	0,0494
Variation par rapport à la valeur initiale à la semaine 12 ou LOCF	2,2 (4,31)	1,2 (3,81)	0,0060	2,9 (4,53)	1,9 (4,82)	0,0431

LOCF – Dernière observation reportée chez les sujets pour lesquels on ne dispose pas de données à douze semaines de traitement.

Figure 4 Variation moyenne par rapport à sa valeur initiale du débit urinaire maximal (Q_{max} , en mL/s) par groupe de traitement et visite lors de l'étude 1



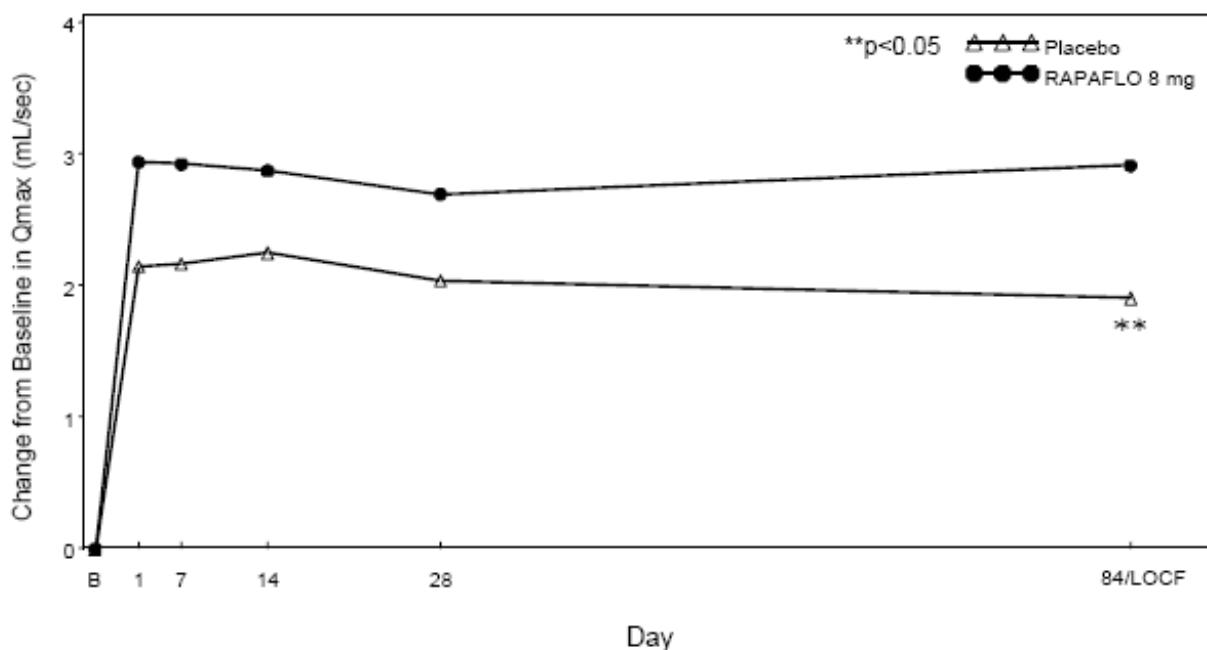
B – Mesure de la valeur initiale effectuée le jour 1 de l'étude avant l'administration de la première dose. Les valeurs suivantes sont celles de cas observés hormis les valeurs LOCF.

LOCF – Dernière observation reportée chez les sujets pour lesquels on ne dispose pas de données à douze semaines de traitement.

Remarque : les premières mesures du Q_{max} au jour 1 ont été réalisées deux à six heures après l'administration de la première dose de médicament en double aveugle aux patients.

Remarque : les mesures effectuées lors de chaque visite étaient programmées deux à six heures après la prise de la dose (environ au moment de la concentration plasmatique maximale en silodosine).

Figure 5 Variation moyenne par rapport à sa valeur initiale du débit urinaire maximal (Q_{max} , en mL/s) par groupe de traitement et visite lors de l'étude 2



B – Mesure de la valeur initiale effectuée le jour 1 de l'étude avant l'administration de la première dose. Les valeurs suivantes sont celles de cas observés hormis les valeurs LOCF.

LOCF – Dernière observation reportée chez les sujets pour lesquels on ne dispose pas de données à douze semaines de traitement.

Remarque : les premières mesures du Q_{max} au jour 1 ont été réalisées deux à six heures après l'administration de la première dose de médicament en double aveugle aux patients.

Remarque : les mesures effectuées lors de chaque visite étaient programmées deux à six heures après la prise de la dose (environ au moment de la concentration plasmatique maximale en silodosine).

RAPAFL0 a produit des effets positifs sur la qualité de vie d'après les résultats de la sous-échelle de mesure de la qualité de vie du score IPSS, comme mesurée à différents intervalles pendant l'administration. Les effets du traitement par RAPAFL0 ont été supérieurs à ceux du placebo. Le pourcentage de patients traités par RAPAFL0 qui indiquaient être *ravis*, *contents*, *avant tout satisfaits* ou *partagés* est passé de 6,9 % à 32 %, tandis que le pourcentage des patients sous placebo se reconnaissant dans ces descriptions est passé de 7,2 % à 22,5 %.

Tableau 11 Résumé de deux études randomisées et contrôlées, menées en double aveugle, portant sur la qualité de vie liée aux symptômes urinaires

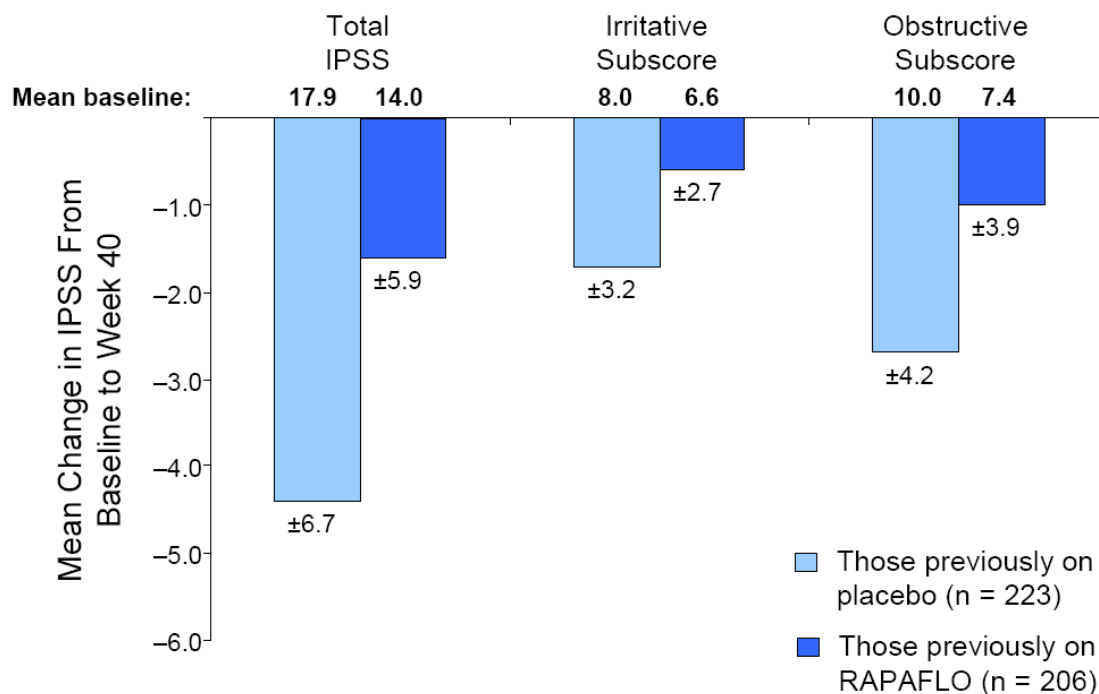
Réponses à la question 8 du score IPSS	Treatment, n (%)	
	Silodosine (n = 466)	Placebo (n = 457)
Valeur initiale		
Ravi, content ou avant tout satisfait	32 (6,9)	33 (7,2)
Partagé entre également satisfait et insatisfait	126 (27,0)	124 (27,1)
Avant tout insatisfait, mécontent ou fâché	308 (66,1)	300 (65,6)
Semaine 12 (LOCF)		
Ravi, content ou avant tout satisfait	149 (32,0)	103 (22,5)
Partagé entre également satisfait et insatisfait	141 (30,3)	110 (24,1)
Avant tout insatisfait, mécontent ou fâché	176 (37,3)	244 (53,4)

LOCF – Dernière observation reportée chez les sujets pour lesquels on ne dispose pas de données à douze semaines de traitement.

Traitement à long terme de l'HBP

Les patients des études 1 et 2 qui ont reçu du RAPAFLO ou un placebo ont été autorisés à poursuivre dans le cadre d'une étude de prolongation en ouvert de 40 semaines. Les patients qui avaient reçu du RAPAFLO pendant la période en double aveugle ont continué à constater des améliorations du score total à l'IPSS et des symptômes d'irritation et d'obstruction pendant une durée allant jusqu'à un an de traitement; le score IPSS total a diminué encore de 1,6 chez ces patients. La [figure 6](#) présente les résultats obtenus pour l'ensemble des patients lors de l'étude en ouvert.

Figure 6 Variation moyenne (ÉT) par rapport à la valeur initiale (fin des études en double aveugle) à la semaine 40 du score IPSS total et des scores des sous-échelles de mesure lors de l'étude de prolongation en ouvert (population évaluable, n = 429)



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La silodosine présente une affinité élevée pour le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique (valeur de pK_i : 10,4). La sélectivité de la silodosine pour le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique était 162 fois et 55,0 fois supérieure à celle pour les sous-types de récepteur α_{1B} -adrénergique et α_{1D} -adrénergique, respectivement. En outre, la sélectivité de la silodosine pour le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique était la plus élevée parmi d'autres antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques, notamment le chlorhydrate de tamsulosine, le chlorhydrate de prazosine et le chlorhydrate de térazosine. La silodosine produisait un effet inhibiteur puissant sur les contractions provoquées par un traitement à la noradrénaline dans les organes des voies urinaires inférieures, comme la prostate, l'urètre et le triangle de Pawlick, sur lesquels le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique est principalement situé (valeur de pA_2 ou pK_b : 9,60, 8,71 et 9,35, respectivement). Les valeurs de pA_2 de l'effet inhibiteur sur les contractions provoquées par un traitement à la noradrénaline dans les rates isolées de rats sur lesquelles le sous-type de récepteur α_{1B} -adrénergique est principalement situé et les aortes thoraciques isolées de rats sur lesquelles le sous-type de récepteur α_{1D} -adrénergique est principalement situé, étaient de 7,15 et 7,88, respectivement. L'étude de la liaison aux récepteurs et l'étude de la fonction réalisées sur des organes isolés ont mis en évidence que la silodosine présentait une sélectivité plus

importante pour le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique des organes des voies urinaires inférieures comparativement aux autres antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques. Chez l'homme, deux métabolites majeurs de la silodosine (ceux représentant plus de 10 % de l'exposition systémique au médicament parent à l'état d'équilibre) ont été identifiés et appelés KMD-3213G et KMD-3293. Le glucuroconjugué de la silodosine, KMD-3213G, qui n'est pas détectée dans le plasma chez l'animal, présentait une affinité pour le sous-type de récepteur α_1 -adrénergique chez l'homme égale à $1/8^e$ de celle de la silodosine. Chez l'animal, ce métabolite humain présentait une affinité égale à $1/4,5$ fois celle pour le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique chez le rat, environ $1/2$ de l'effet inhibiteur sur les contractions provoquées par la noradrénaline dans la prostate isolée de rats et un maximum de $1/10$ de la transférabilité de la silodosine à la prostate. Le KMD-3293, l'autre métabolite majeur de la silodosine chez l'homme, a été décelé dans le plasma animal et présentait une affinité égale à $1/42$ fois celle de la silodosine pour le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique chez l'homme.

Chez le rat, un modèle d'hyperplasie bénigne de la prostate, préparé en administrant des hormones sexuelles, présentait des contractions analogues à celles d'une vessie hyperactive quand l'urine s'accumulait dans l'organisme. La silodosine a inhibé de manière significative le nombre de contractions cytoïdes hyperactives. Lors d'études pharmacodynamiques secondaires, la silodosine a présenté des affinités de liaison relativement élevées pour les récepteurs β_2 -adrénergiques et α_1 -adrénergiques, mais a inhibé les récepteurs β_2 -adrénergiques dans l'utérus isolé de rates gravides à une concentration supérieure à celle à laquelle la silodosine inhibait les récepteurs α_1 -adrénergiques dans la prostate. En outre, la silodosine présentait une faible affinité pour d'autres types de récepteurs, à l'exception des récepteurs β_2 -adrénergiques et était donc moins susceptible de présenter des effets à travers d'autres types de récepteur que les récepteurs α_1 -adrénergiques en pratique clinique.

Les études pharmacologiques sur l'innocuité de la silodosine ont révélé des effets très peu significatifs sur le système nerveux central ou l'appareil respiratoire. En ce qui concerne le système cardiovasculaire, une baisse de la tension artérielle représentant environ 20 % de la valeur initiale a été observée chez le chien conscient après administration orale de 20 mg/kg de silodosine⁽¹⁾, mais la silodosine n'avait aucun effet sur la fréquence cardiaque et l'électrocardiographie chez le chien conscient. La silodosine a également inhibé le courant des canaux ioniques hERG à hautes concentrations et prolongé la durée du potentiel d'action de repolarisation (APD₉₀) dans le potentiel d'action myocardique de muscle papillaire isolé de cobayes. Cependant, ces concentrations efficaces (4 415 ng/mL) sont environ 72 fois supérieures à 61,6 ng/ml, la concentration maximale en silodosine chez des hommes adultes en santé recevant des administrations orales répétées de 8 mg, qui est la dose clinique recommandée. Par conséquent, la silodosine devrait avoir peu d'effet sur la repolarisation du cœur. Lors d'une étude d'électrocardiographie exhaustive portant sur l'intervalle QT, des sujets de sexe masculin en santé ont reçu soit des capsules de silodosine (8 mg ou 24 mg par jour), soit un placebo pris quotidiennement ou une seule dose de 400 mg de moxifloxacine. Les capsules de silodosine (8 mg et 24 mg par jour) n'ont eu aucun effet statistiquement significatif sur les intervalles mesurés à l'ECG ou la repolarisation cardiaque comparativement au placebo. En outre, aucune relation dose-effet n'a été observée avec le produit.

Le métabolite principal de la silodosine est un glucuroconjugué (KMD-3213G), qui est formé par conjugaison directe de la silodosine sous l'action de l'UDP-glucuronosyltransférase 2B7 (UGT2B7). Le second métabolite plasmatique majeur (KMD-3293) est formé sous l'action de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase, et atteint une exposition plasmatique semblable à celle de la silodosine. Le KMD-3213G, qui n'est pas décelé dans le plasma animal, présentait une affinité égale à 1/8 fois celle de la silodosine pour le sous-type de récepteur α_1 -adrénergique chez l'homme. Chez l'animal, ce métabolite humain présentait une affinité égale à 1/4,5 fois celle pour le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique chez le rat, environ 1/2 de l'effet inhibiteur sur les contractions provoquées par la noradrénaline dans la prostate isolée de rats et un maximum de 1/10 de la transférabilité de la silodosine à la prostate. Les études pharmacologiques sur l'innocuité dans lesquelles le KMD-3213G a été injecté par voie intraveineuse n'ont révélé aucun effet significatif du KMD-3213G sur le système nerveux central, l'appareil respiratoire ou le système cardiovasculaire.

Le métabolite KMD-3293 a été décelé dans le plasma chez l'animal et présentait une affinité égale à 1/42 fois celle de la silodosine pour le sous-type de récepteur α_{1A} -adrénergique chez l'homme.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Une étude portant sur l'administration d'une seule dose par voie orale chez le rat a révélé que la dose létale était d'environ 800 mg/kg pour les mâles et les femelles. Les doses létales pour les rats et les rates recevant une administration par voie intraveineuse étaient d'environ 75 mg/kg et 90 mg/kg, respectivement. L'étude portant sur l'administration d'une seule dose chez le chien a révélé que la dose létale approximative était de 1500 mg/kg dans le cas de la silodosine administrée par voie orale et de 50 mg/kg ou plus par voie intraveineuse.

Tableau 12 Étude de la toxicité d'une seule dose administrée à des rats et à des chiens par voie orale et intraveineuse

Espèce	Voie	Doses (mg/kg)
Rats	orale	500, 1000, 2000
	orale	400, 800, 1600
	intraveineuse	0, 60, 75, 90
Chiens	orale	1500, 2000
	orale	1000, 1500
	intraveineuse	25, 50

Toxicité chronique

Une étude d'administration pendant un mois menée chez le rat a révélé une dégénérescence graisseuse des hépatocytes après administration de 60 mg/kg/jour ou plus. La posologie à laquelle aucun effet indésirable n'était observé (No Observed Adverse Effect Level ou NOAEL) a été estimée à 20 mg/kg/jour. Une étude de l'administration répétée par voie orale pendant trois mois chez le rat a révélé une dégénérescence graisseuse modérée ou importante des hépatocytes et une hypertrophie, ainsi que des changements éosinophiles des hépatocytes centrilobulaires chez les mâles qui recevaient 100 mg/kg/jour ou plus et une hypertrophie des hépatocytes centrilobulaires chez les femelles qui recevaient 400 mg/kg/jour ou plus. La valeur NOAEL estimée de la silodosine était de 25 mg/kg/jour chez le mâle et de 100 mg/kg/jour chez la femelle. Une étude d'administration orale pendant 26 semaines menée chez le rat a montré une dégénérescence graisseuse des hépatocytes chez les mâles qui recevaient 15 mg/kg/jour ou plus et chez les femelles qui recevaient 300 mg/kg/jour. Les mâles recevant 5 mg/kg/jour n'ont présenté qu'une légère dégénérescence graisseuse des hépatocytes, également observée dans le groupe témoin. La valeur NOAEL estimée de la silodosine était de 5 mg/kg/jour. Lors d'une étude d'administration par voie intraveineuse pendant deux semaines menée chez le rat, des cas de mortalité ont été observés dans le groupe qui recevaient 50 mg/kg/jour et la valeur NOAEL estimée de la silodosine était de 10 mg/kg/jour.

Après une administration pendant 28 jours chez le rat, les dosages plasmatiques ont révélé une baisse du taux de thyroxine (T4) à toutes les posologies (50-300 mg/kg/jour), une hausse du taux d'hormone thyroïdienne (TSH) à une posologie de 150 et 300 mg/kg/jour et une baisse du taux de triiodothyronine (T3) à une posologie de 300 mg/kg/jour. Le ratio du poids du foie au poids corporel était augmenté à des posologies de 150 et de 300 mg/kg/jour, de même que le ratio du poids de la thyroïde/parathyroïde au poids corporel dans le groupe qui recevaient 300 mg/kg/jour. L'examen histopathologique a révélé une hypertrophie hépatocellulaire centrilobulaire et une hypertrophie de l'épithélium folliculaire thyroïdien à des posologies de 150 et de 300 mg/kg/jour. Une augmentation de l'activité de la T4-UDP-GT microsomique hépatique a été observée dans le groupe qui recevait 300 mg/kg/jour. Des changements au niveau des activités enzymatiques dépendantes de l'isoenzyme CYP ont également été observés. Les plus remarquables étaient une augmentation significative de l'isoenzyme CYP1A à toutes les posologies, une augmentation de l'isoenzyme CYP3A dans les groupes recevant 150 et 300 mg/kg/jour, une augmentation de l'isoenzyme CYP2B dans le groupe recevant 300 mg/kg/jour et une augmentation de l'acide laurique 11-hydroxylase et de l'acide laurique 12-hydroxylase dans les groupes recevant 150 et 300 mg/kg/jour.

Une étude de l'administration orale pendant un mois menée chez le chien a montré une dégénérescence de l'épithélium des tubes séminifères chez les animaux recevant 25 mg/kg/jour ou plus, la valeur NOAEL estimée de la silodosine étant inférieure à 25 mg/kg/jour. Une étude de l'administration orale pendant treize semaines menée chez le chien a montré une diminution du poids corporel chez les mâles et les femelles du groupe qui recevaient 50 mg/kg/jour et une atrophie du thymus, ainsi qu'un retard de maturation des organes génitaux chez les mâles qui recevaient 50 mg/kg/jour. La valeur NOAEL estimée de la silodosine était de 10 mg/kg/jour. Une étude d'administration orale pendant 52 semaines a montré une diminution du poids corporel, du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite chez le chien qui

recevait 80 mg/kg/jour. La valeur NOAEL estimée de la silodosine était de 20 mg/kg/jour. Une étude de l'administration par voie intraveineuse pendant deux semaines n'a révélé aucun changement prononcé et la valeur NOAEL estimée de la silodosine était de 25 mg/kg/jour.

Table 13 Étude de la toxicité de l'administration chronique à des rats et des chiens par voie orale et intraveineuse

Espèce	Voie	Durée d'administration	Doses (mg/kg)
Rat	orale	28 jours	0, 50, 150, 300
		1 mois	0, 30, 100, 300, 800
		1 mois	0, 20, 60, 200, 600
		3 mois	0, 25, 100, 400
		26 semaines	0, 15, 60, 300
		26 semaines	0, 1, 5
	intraveineuse	2 semaines	0, 2, 10, 50
Chien	oral	2 semaines	50, 200, 500
		1 mois	0, 25, 100, 400
		13 semaines	0, 10, 50, 100/200
		52 semaines	0, 5, 20, 80
	intraveineuse	2 semaines	0, 1, 5, 25

Études du pouvoir mutagène

Le test de mutation inverse bactérienne, le test sur des lymphomes de souris, le test du micronoyau chez la souris et le test de synthèse d'ADN non prévue menés sur des hépatocytes de rat n'ont révélé aucun potentiel génotoxique de la silodosine. Une réponse positive a été observée lors du test d'aberration chromosomique *in vitro* réalisé sur des cellules de hamster chinois en culture. Cette réponse positive n'était observée qu'à des taux élevés auxquels une cytotoxicité était relevée. La silodosine n'a pas provoqué d'aberration chromosomique lors de l'étude sur le pouvoir génotoxique menée *in vivo* quand des animaux étaient exposés au médicament. La silodosine et ses métabolites ne sont pas considérés comme génotoxiques.

Études sur le pouvoir cancérogène

Lors d'une étude menée pendant deux ans sur le pouvoir cancérogène, des souris mâles ont reçu 20, 60 et 100/200 mg/kg/jour de silodosine et des souris femelles, 60, 150 et 400 mg/kg/jour de silodosine. Une diminution du poids corporel a été observée dans le groupe recevant 200 mg/kg/jour chez les mâles; par conséquent, la posologie la plus élevée a été ramenée à 100 mg/kg/jour à la semaine 27 d'administration. Des tumeurs mammaires et des adénomes hypophysaires ont été observés chez les femelles qui recevaient 150 mg/kg/jour et celles qui recevaient 400 mg/kg/jour, respectivement. L'observation concernant les adénomes hypophysaires n'était pas statistiquement significative par rapport aux témoins dans cette étude. Lors d'une étude distincte menée pour élucider le mécanisme de survenue de ces augmentations de la fréquence des tumeurs, on a administré des doses orales de silodosine à des souris. Les

résultats ont confirmé une hausse du taux sanguin de prolactine chez les femelles qui recevaient une seule administration de 60 mg/kg/jour ou plus et chez les femelles qui recevaient des administrations répétées de 200 mg/kg/jour ou plus. Le mécanisme d'induction des tumeurs hypophysaires et mammaires chez les rongeurs a été documenté dans des articles comme résultant de la stimulation excessive à long terme par augmentation de la production et la sécrétion de prolactine par l'hypophyse, entraînant la suppression de la dopamine dans l'hypothalamus⁽²⁾. De même, il a été considéré que l'accroissement de la fréquence des tumeurs hypophysaires et glandulaires mammaires était induit par le même mécanisme que celui décrit précédemment. Des lésions non néoplasiques, comme une augmentation de l'hyperplasie des glandes mammaires chez les souris qui recevaient 150 mg/kg/jour ou plus, une hyperplasie et une hypertrophie de l'antéhypophyse et un développement des acini de la glande mammaire et une hypertrophie des canaux galactophores chez la souris qui recevaient 400 mg/kg/jour peuvent également être provoquées par la production accrue de prolactine et la stimulation excessive des glandes mammaires. La prolactine, de même que l'œstrogène et la progestérone, accélérant l'adénomyose de l'utérus chez la souris⁽³⁾, l'accroissement de l'adénomyose de l'utérus chez la souris femelle recevant 60 mg/kg/jour ou plus, peut également être provoquée par l'augmentation du taux sanguin de prolactine. En outre, comme la prolactine stimule le fonctionnement du corps jaune et augmente la synthèse de progestérone comme décrit précédemment, le développement de glandes utérines kystiques dans l'utérus de souris recevant 150 mg/kg/jour ou plus et l'hypertrophie des glandes utérines chez la souris recevant 400 mg/kg/jour peuvent résulter de la sécrétion accrue de la glande utérine causée par l'augmentation de la progestérone. On pense que l'examen épidémiologique chez la femme a révélé qu'un risque de tumeur des glandes mammaires augmente avec le taux sanguin accru de prolactine⁽⁴⁾.

L'augmentation de la fréquence des tumeurs de la glande mammaire et de l'hypophyse chez la souris n'est pas considérée comme étant significative quant à l'innocuité de la silodosine chez l'homme pour les raisons suivantes : l'administration de doses répétées de 60 mg/kg chez la souris n'a pas produit d'augmentation de la fréquence des tumeurs mammaires et des doses de 20 mg/kg n'ont pas entraîné d'augmentation du taux sanguin de prolactine. La dose de 150 mg/kg/jour est au moins 125 fois supérieure, d'après le nombre de mg/kg/jour, à la dose clinique recommandée chez l'homme. Une augmentation du taux de prolactine a également été associée aux antagonistes des récepteurs adrénergiques de la dopamine, notamment la tamsulosine et la prazosine. Par conséquent, ces données indiquent que la silodosine a provoqué une augmentation significative de la fréquence des tumeurs mammaires à des doses de 150 et de 400 mg/kg par un mécanisme indirect ou secondaire, faisant intervenir une augmentation du taux de prolactine, qui a également entraîné une augmentation non significative de la fréquence des adénomes hypophysaires et hépatocellulaires. De même, la tamsulosine a provoqué une augmentation significative de la fréquence des tumeurs mammaires par un mécanisme secondaire qui comportait une hyperprolactinémie⁽⁵⁾. Les tumeurs mammaires observées sont vraisemblablement un effet de classe, pour lequel il n'existe aucune preuve de pertinence clinique.

Lors de l'étude sur le pouvoir cancérogène menée chez le rat dans laquelle les mâles ont reçu 15, 50 et 150 mg/kg/jour de silodosine et les femelles, 15, 80 et 250 mg/kg/jour de silodosine, les

adénomes à cellules folliculeuses de la thyroïde n'ont été observés que chez les mâles du groupe qui recevait 150 mg/kg/jour.

Une étude de l'administration répétée par voie orale, menée chez le rat pour élucider le possible mécanisme de survenue de l'augmentation de la fréquence des tumeurs de la thyroïde, a révélé une augmentation de l'activité de la UDP-GT chez les mâles qui recevaient 150 mg/kg/jour ou plus. Une augmentation similaire a été observée chez des rats mâles traités par du phénobarbital. La UDP-GT intervient dans le métabolisme et l'excrétion des hormones thyroïdiennes. Une augmentation de l'activité de la UDP-GT renforce le catabolisme des hormones thyroïdiennes T3 et T4. Le catabolisme accélère la sécrétion de TSH par l'hypophyse en inhibant un mécanisme de rétroaction négative. En outre, comme la quantité de protéine de liaison à l'hormone thyroïdienne diminue du fait du catabolisme, le taux d'hormone thyroïdienne non liée et libre augmente chez le rat. Par conséquent, la demi-vie des hormones thyroïdiennes est beaucoup plus brève chez le rat comparativement à d'autres espèces, y compris l'homme^(6,7). Le catabolisme accru des hormones thyroïdiennes diminue donc rapidement le taux sanguin d'hormones thyroïdiennes, ce qui a pour effet d'accroître la sécrétion de TSH. L'induction de tumeurs thyroïdiennes par ce mécanisme indirect s'observe plus fréquemment chez le rat que chez la souris, et plus souvent chez les mâles que chez les femelles^(6,7). Par contre, il a été signalé que les tumeurs thyroïdiennes ne sont pas induites par ce mécanisme chez l'homme^(6,7). Par conséquent, les transformations néoplasiques dans la thyroïde observées lors de l'étude du pouvoir cancérigène chez le rat sont considérées comme étant secondaires à un mécanisme indirect propre au rat, et ne posent donc aucun risque chez l'homme pour les raisons suivantes : les transformations néoplasiques dans la thyroïde sont induites par la modification du catabolisme des hormones thyroïdiennes par le mécanisme indirect d'induction des tumeurs thyroïdiennes décrit précédemment⁽⁸⁾, et il existe une marge de sécurité suffisante (72 fois) dans la posologie entre la dose clinique recommandée et la dose de 50 mg/kg/jour à laquelle des adénomes à cellules folliculeuses n'ont pas été induits dans la thyroïde chez le rat mâle. D'autres médicaments et substances chimiques ont induit des tumeurs de la thyroïde chez le rat par un mécanisme similaire^(9,10) et leur mise sur le marché a été approuvée.

Étude de la reproduction et du pouvoir tératogène

Une étude portant sur la fertilité, la nidation et le développement embryonnaire précoce a été menée chez le rat. Il a été établi que l'indice de fertilité avait baissé en raison de changements chez les mâles et l'indice d'accouplement avait diminué en raison de changements intervenus chez les femelles. La valeur NOAEL était de 6 mg/kg/jour pour la toxicité générale chez les mâles et les femelles et de 6 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour pour la toxicité sur la fonction reproductrice et le développement embryonnaire précoce chez les mâles et les femelles, respectivement. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat ou le lapin pendant l'étude. La valeur NOAEL de la silodosine pour la fonction reproductrice et le développement embryonnaire et fœtal était de 1000 mg/kg/jour chez le rat et de 60 mg/kg/jour chez le lapin. Une étude des effets sur le développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle, a été menée chez le rat. La valeur NOAEL de la silodosine était de 30 mg/kg/jour pour la fonction maternelle et de 300 mg/kg/jour pour les ratons (F1).

Autres études toxicologiques

Une étude de l'irritation locale a été menée en utilisant la silodosine injectable (0,2 mg/ml, pH 7,15) qui allait être employée dans l'étude de pharmacologie clinique (BA / effet des régimes alimentaires). Aucune lésion musculaire significative n'a été observée chez le lapin et il ne s'est produit aucune hémolyse du sang humain.

Une étude du pouvoir antigène a confirmé que la silodosine ne présentait aucun potentiel antigène chez la souris ou le cobaye.

Une étude de la phototoxicité *in vitro* a montré que la silodosine produisait une légère phototoxicité sur des cellules de fibroblastes Balb/c 3T3 exposées *in vitro*. Un traitement par silodosine entraînait une diminution de la survie cellulaire en présence d'UV-A, ce que montrait une diminution du recaptage du rouge neutre. Une étude de la phototoxicité *in vivo* a été menée en exposant des souris dénuées de pelage Crl:SKH1-*hr* au rayonnement ultraviolet d'une lampe au xénon après administration d'une seule dose de silodosine. Aux doses les plus élevées de 500 mg/kg chez les souris mâles et de 400 mg/kg chez les souris femelles, les souris présentaient un érythème transitoire léger indicateur d'une phototoxicité. Aux doses plus faibles de 0 (véhicule seul), 20 et 100 mg/kg chez les souris mâles et de 0 (véhicule seul), 60 et 150 mg/kg chez les souris femelles, aucun événement cutané indicateur de phototoxicité n'a été observé. La valeur NOAEL était de 100 mg/kg chez les souris mâles et de 150 mg/kg chez les souris femelles, des valeurs bien supérieures à la dose clinique employée chez l'homme de 0,11 mg/kg.

RÉFÉRENCES

1. Akiyama K, Noto H, Nishizawa O, Sugaya K, Yamagishi R, Kitazawa M, et al. Effect of KMD-3213, an α_{1A} -adrenoceptor antagonist, on the prostatic urethral pressure and blood pressure in male decerebrate dogs. *Int J Urol* 2001;8:177-83.
2. Klaassen CD, editor. Hormonal carcinogenesis, Chapter 8 Chemical carcinogenesis. Casarett & Doull's Toxicology, the Basic science of poisons 6th Ed, McGraw-Hill 2001; p.246-8.
3. Maekawa A, Yoshida A. Susceptibility of the female genital system to toxic substances. *Pathobiology of the aging mouse Vol.1*, ILSI Press, Washington DC, 1996;481-93.
4. Vonderhaar BK. Prolactin involvement in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 1999;6:389-404.
5. Physicians Desk Reference, 2006, Medical Economics Corporation, Inc., Montvale, N.J.
6. Hill RN, Erdreich LS, Paynter OE, Roberts PA, Rosenthal SL, Wilkinson CF. Thyroid follicular cell carcinogenesis. *Fundam Appl Toxicol.* 1989;629-97.
7. Capen CC. Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. *Tox Pathol* 1997; #25:39-48.
8. McClain M. The significance of hepatic microsomal enzyme induction and altered thyroid function in rats: implications for thyroid gland neoplasia. *Tox Pathol* 1989;17:294-306.
9. Swarm R.L. et al. Observations on the thyroid gland in rats following the administration of sulfamethoxazole and trimethoprim. *Tox Appl Pharmacol* 1973;24:351-363.
10. Hasumura M. et al. Promotion of thyroid carcinoma by para-amino-benzoic acid in rats initiated with N-bis (2-hydroxypropyl) nitrosamine. *Tox Sci* 2005;86(1):61-67.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PR RAPAFLOR[®]
Silodosine en capsules

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « Monographie » publiée à la suite de l'autorisation de mise sur le marché de RAPAFLOR au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RAPAFLOR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veuillez lire attentivement l'intégralité de ce dépliant avant de commencer à prendre RAPAFLOR (silodosine). Lisez-le également chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance au cas où de nouvelles informations y auraient été ajoutées.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit RAPAFLOR parce que vous êtes atteint d'une maladie appelée hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Cette affection survient chez l'homme.

Effets de ce médicament :

RAPAFLOR relâche les muscles de la prostate et ceux du col et de la base de la vessie, ce qui a pour effet d'améliorer le débit d'urine et d'atténuer les symptômes de l'HBP.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas employer RAPAFLOR dans les circonstances suivantes :

- vous êtes allergique à la silodosine ou à l'un des ingrédients contenus dans RAPAFLOR (voir le paragraphe **Ingrédients non médicinaux**);
- vous prenez d'autres alpha₁-bloquants utilisés pour traiter l'hypertension artérielle;
- vous prenez des antifongiques ou des médicaments anti-VIH comme le kétoconazole, l'itraconazole (Sporanox[®]), ritonavir (Kaletra[®], Norvir[®]);
- vous souffrez d'une atteinte grave du fonctionnement de votre foie; ou
- vous souffrez d'une atteinte grave du fonctionnement de vos reins.

Ingrédient actif :

Silodosine

Ingrédients non médicinaux :

D-mannitol, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé et laurylsulfate de sodium. Les capsules en gélatine de taille n° 1 et n° 3 contiennent de la gélatine et du dioxyde de titane. Les capsules n° 1 sont imprimées avec de l'encre alimentaire qui contient de la laque d'aluminium (bleu FD&C n° 1) et de l'oxyde de fer jaune. Les capsules n° 3 sont imprimées avec de l'encre alimentaire qui contient de l'oxyde de fer jaune.

Formes posologiques :

Capsules de gélatine dure.

Les capsules dosées à 8 mg contiennent 8 mg de silodosine. Les capsules dosées à 4 mg contiennent 4 mg de silodosine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

RAPAFLOR peut abaisser la tension artérielle (hypotension orthostatique) et vous pourriez éprouver des vertiges, notamment en passant de la position couchée ou assise à la position debout, en particulier si vous prenez des médicaments pour abaisser votre tension artérielle ou si vous présentez une hypotension. Dans ces cas, étendez-vous jusqu'à la disparition complète des symptômes. Vous ne devez pas conduire de véhicule ni faire fonctionner de machine avant de connaître les effets que RAPAFLOR a sur vous.

L'emploi de RAPAFLOR n'est ni indiqué ni recommandé chez la femme, l'enfant ou l'adolescent.

Le cancer de la prostate et l'HBP ont en commun de nombreux symptômes. Avant de vous prescrire un traitement par RAPAFLOR, votre médecin vous examinera afin d'écartier l'éventualité d'un cancer de la prostate.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre le médicament si :

- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous avez déjà eu une réaction à l'un des ingrédients contenus dans ce médicament; ou
- vous avez déjà connu une baisse de votre tension artérielle ou des signes d'une telle baisse (évanouissement, vertiges) après avoir pris un autre médicament.

Si vous prévoyez de subir une chirurgie des yeux, vous devez informer votre chirurgien que vous prenez RAPAFLOR. Un syndrome de l'iris flasque peropératoire a été observé lors d'une intervention chirurgicale de la cataracte chez certains patients qui recevaient ou avaient déjà reçu des alpha₁-bloquants.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

RAPAFLO est transformé par des enzymes particulières dans le foie. On ne sait pas si le fait de prendre d'autres médicaments ou des produits à base de plantes médicinales, qui sont eux aussi transformés par ces enzymes, ou du jus de pamplemousse, peut modifier l'efficacité de ces substances ou causer des effets secondaires.

Avant de prendre un médicament sur ordonnance ou en vente libre, ou un produit à base de plantes médicinales, vous devez vous renseigner auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Les médicaments qui interagissent avec RAPAFLO comprennent :

- les alpha-1-bloquants utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les troubles de la prostate;
- certains anti-infectieux comme le kétoconazole, la clarithromycine, l'itraconazole (Sporanox®) et le ritonavir (Kaletra®, Norvir®).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Suivez à la lettre les directives de votre médecin sur la façon de prendre RAPAFLO.

La dose recommandée est d'une capsule (8 mg) par jour, à prendre immédiatement après un repas, à la même heure chaque jour.

En cas d'insuffisance rénale modérée, la dose recommandée est d'une capsule (4 mg) par jour, à prendre immédiatement après un repas, à la même heure chaque jour.

Si vous arrêtez de prendre RAPAFLO durant quelques jours, ne recommencez à le prendre qu'après avoir consulté votre médecin.

Surdose :

Une surdose de silodosine peut entraîner une baisse de la tension artérielle et une modification de la fréquence cardiaque.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments sur ordonnance, RAPAFLO peut causer des effets secondaires.

L'effet indésirable le plus fréquent de RAPAFLO est une diminution de la quantité de sperme émise lors de l'éjaculation, voire son absence. Cet effet indésirable est réversible après l'arrêt de la prise du produit. Parmi les autres effets indésirables fréquents, citons : vertiges, diarrhée, sensation ébrieuse en passant brusquement en position debout ou assise, maux de tête, enflure de la gorge et des voies nasales et nez bouché. Des cas de prurit, urticaire, dyspnée, pneumonie à éosinophiles (toux, fièvre, difficulté à respirer), toux sèche, enflure sous la peau, desquamation de la peau, rougeurs de la peau et une enflure du visage ont également été rapportés. Si ces effets secondaires persistent ou deviennent inconfortables, veuillez vérifier avec votre médecin ou votre pharmacien.

Comme d'autres alpha-bloquants, RAPAFLO peut entraîner une baisse de la tension artérielle en passant de la position assise à la position debout, en particulier au début du traitement. Vous pourriez ressentir des vertiges ou une sensation ébrieuse ou même vous évanouir en vous mettant debout ou en vous asseyant brusquement. Prenez des précautions pour conduire un véhicule, faire fonctionner une machine ou pratiquer une activité dangereuse jusqu'à ce que vous connaissiez les effets que RAPAFLO a sur vous. Cela est important si vous avez déjà un problème de baisse de la tension artérielle ou si vous prenez des médicaments pour traiter une hypertension artérielle. Si vous commencez à éprouver des vertiges ou une sensation ébrieuse, étendez-vous en surélevant les jambes et les pieds. Si vos symptômes ne s'améliorent pas, communiquez avec votre médecin.

Si vous devez être opéré des yeux en raison d'une opacification du cristallin (opération de la cataracte), il est important de prévenir votre ophtalmologiste que vous prenez RAPAFLO.

EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Vertiges	✓		
	Maux de tête	✓		
Peu fréquent	Évanouissement		✓	
	Sensation ébrieuse en vous mettant debout ou en vous assoyant brusquement		✓	
	Maladie du foie ou problèmes hépatiques		✓	
	Réactions allergiques (enflure de la langue ou de la gorge)			✓
	Éruption cutanée			✓
	Décoloration rouge ou mauve de la peau causée par un saignement sous la peau (appelée purpura)	✓		
	Fréquence cardiaque rapide (tachycardie)		✓	
Rare	Sensation de battement rapide du cœur qui peut être plus énergique (palpitations)		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effets inattendus ressentis lors de la prise de

RAPAFLO, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les capsules de RAPAFLO à température ambiante régulée (15 à 30 °C). Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Tenir RAPAFLO hors de la portée des enfants..

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffect
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect™ Canada à l'adresse suivante : www.santecanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut obtenir la version la plus récente de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en visitant le site www.allergan.ca ou en communiquant avec Allergan Inc. au 1-800-668-6424.

Ce dépliant a été rédigé par :
Allergan Inc.
Markham, Ontario L6G 0B5

Sous licence de
Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.
Nagano
JAPON

RAPAFLO^{MD} et son dessin de marque sont des marques
deposées de Allergan Sales, LLC, utilisées sous licence
par Allergan Inc.

Date de préparation: 12 mars 2018