

1.3.1	Silodosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Silodosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Sidarso 4 mg trde kapsule
Sidarso 8 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sidarso 4 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 4 mg silodozina.

Sidarso 8 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 8 mg silodozina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Sidarso 4 mg trde kapsule: Trde želatinaste kapsule velikosti 3. Telo in kapica kapsule sta rjavo rumene barve. Na kapici kapsule je natisnjena črna oznaka S 4 mg. Vsebina kapsule je bel prašek.

Sidarso 8 mg trde kapsule: 8 mg trde kapsule: Trde želatinaste kapsule velikosti 0. Telo in kapica kapsule sta bele barve. Na kapici kapsule je natisnjena črna oznaka S 8 mg. Vsebina kapsule je bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje znakov in simptomov benigne hiperplazije prostate (BHP) pri odraslih moških.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena kapsula zdravila Sidarso 8 mg na dan. Pri posebnih skupinah bolnikov je priporočena ena kapsula zdravila Sidarso 4 mg na dan (glejte spodaj).

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic ($CL_{CR} \geq 50$ do ≤ 80 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic ($CL_{CR} \geq 30$ do < 50 ml/min) je priporočljivo uporabiti začetni odmerek 4 mg enkrat na dan, ki se ga glede na odziv posameznega bolnika po enem tednu zdravljenja lahko poveča na 8 mg enkrat na dan. Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic ($CL_{CR} < 30$ ml/min) ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

SmPCPIL13 0828_3		Page 2 of 11
---------------------	--	--------------

1.3.1	Silodosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Zaradi pomanjkanja podatkov uporaba pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Sidarso ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za navedeno indikacijo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Kapsulo je treba vzeti s hrano, najbolje vsak dan ob istem času. Kapsule se ne sme odpirati ali žvečiti, treba je pogoltniti celo, najbolje s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome)

Med operacijo sive mreže so pri nekaterih bolnikih, ki so bili sočasno ali predhodno zdravljeni z zaviralci receptorjev α_1 , opazili IFIS (različica sindroma majhne zenice). To lahko poveča tveganje za morebitne zaplete med posegom.

Uvajanje zdravljenja s silodozinom pri bolnikih, ki čakajo na operacijo sive mreže, ni priporočljivo. Prekinitev zdravljenja z zaviralcem α_1 1 teden do 2 tedna pred operacijo sive mreže je priporočljiva, vendar pa korist in časovni interval prekinitve zdravljenja nista ocenjena.

Očesni kirurgi in oftalmološke skupine morajo med pripravo na operacijo preveriti, če se bolniki, ki so predvideni za operacijo sive mreže, zdravijo ali so se zdravili s silodozinom, da bi lahko pripravili vse potrebno za obvladovanje IFIS med operacijo.

Ortostatski učinki

Pogostnost ortostatskih učinkov je ob uporabi silodozina zelo nizka. Vendar pa se pri posameznih bolnikih lahko pojavi znižanje krvnega tlaka, ki v redkih primerih lahko vodi do sinkope (omedlevice). Ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (kot je posturalna omotičnost) naj bolnik sede ali leže, dokler simptomi ne izginejo. Pri bolnikih z ortostatsko hipotenzijo zdravljenje s silodozinom ni priporočljivo.

Okvarjeno delovanje ledvic

Uporaba silodozina pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic ($CL_{CR} < 30$ ml/min) ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvarjeno delovanje jeter

Zaradi pomanjkanja podatkov o bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter uporaba silodozina pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Karcinom prostate

Ker imata BHP in karcinom prostate lahko enake simptome in ima bolnik lahko sočasno obe bolezni, je treba pred pričetkom zdravljenja s silodozinom bolnike s sumom na BHP pregledati in izključiti karcinom prostate. Pred zdravljenjem in nato v rednih intervalih je treba opraviti digitalni pregled rektuma in po potrebi določiti za prostato specifični antigen (PSA).

Zdravljenje s silodozinom povzroča zmanjšanje količine ejakulata, ki se sprosti med orgazmom, kar lahko začasno prizadene moško plodnost. Ta učinek izzveni po prekinitvi zdravljenja s silodozinom (glejte poglavje 4.8).

SmPCPIL13 0828_3		Page 3 of 11
---------------------	--	--------------

1.3.1	Silodosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Silodozin se obsežno presnavlja, pretežno preko encimov CYP3A4, alkohol-dehidrogenaze in UGT2B7. Silodozin je tudi substrat za P-glikoprotein. Zdravila, ki zavirajo (kot so ketokonazol, itrakonazol, ritonavir ali ciklosporin) ali inducirajo (kot so rifampicin, barbiturati, karbamazepin, fenitoin) te encime in prenašalce, lahko vplivajo na plazemske koncentracije silodozina in njegovega aktivnega presnovka.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa

Podatki o varni uporabi silodozina v povezavi z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa so nezadostni. Zaradi tega sočasna uporaba drugih antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa ni priporočljiva.

Zaviralci CYP3A4

V študiji medsebojnega delovanja so ob sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 (ketokonazol 400 mg) opazili 3,7-kratno zvečanje najvišjih plazemskih koncentracij silodozina in 3,1-kratno zvišanje izpostavljenosti silodozinu (i.e. AUC). Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 (kot so ketokonazol, itrakonazol, ritonavir ali ciklosporin) ni priporočljiva.

Ob sočasni uporabi silodozina in zmernih zaviralcev CYP3A4 kot je diltiazem so opazili približno 30 % porast AUC silodozina, C_{max} in razpolovna doba pa se nista spremenila. Ta sprememba klinično ni pomembna in prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zaviralci PDE-5

Minimalne farmakodinamske interakcije so opazili med silodozinom in največjimi odmerki sildenafilu ali tadalafilu. V s placebom nadzorovani študiji pri 24 osebah v starosti od 45–78 let, ki so jemale silodozin, sočasno zaužitje 100 mg sildenafilu ali 20 mg tadalafilu ni povzročilo klinično pomembnih srednjih padcev sistoličnega ali diastoličnega krvnega tlaka, kar so ocenili z ortostatskimi testi (v stoječem položaju v primerjavi s položajem leže na hrbtu). Pri osebah, starejših od 65 let, so srednji padci krvnega tlaka, merjeni ob različnih časih, znašali od 5 do 15 mm Hg (sistolični) in od 0 do 10 mm Hg (diastolični). Pozitivni ortostatski testi so bili ob sočasni uporabi le nekoliko bolj pogosti, vendar ni prišlo do simptomatske ortostaze ali omotičnosti. Bolnike, ki jemljejo zaviralce PDE-5 sočasno s silodozinom, je treba zaradi možnih neželenih učinkov nadzorovati.

Antihipertenzivi

V kliničnem študijskem programu so se številni bolniki sočasno zdravili z antihipertenzivi (večinoma z učinkovinami, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, kalcijevimi antagonisti in diuretiki), ne da bi prišlo do porasta pojavnosti ortostatske hipotenzije. Vseeno je na začetku zdravljenja sočasno z antihipertenzivi potrebna previdnost in bolnike je treba zaradi možnih neželenih učinkov nadzorovati.

Digoksin

Sočasna uporaba 8 mg silodozina enkrat na dan ni imela pomembnejšega vpliva na koncentracijo digoksina, substrata za P-glikoprotein, v stanju dinamičnega ravnovesja. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost in dojenje

Navedba smiselno ni potrebna, saj je silodozin namenjen samo bolnikom moškega spola.

SmPCPIL13 0828_3		Page 4 of 11
---------------------	--	--------------

1.3.1	Silodosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Plodnost

V kliničnih študijah so med zdravljenjem s silodozinom, zaradi farmakodinamičnih lastnosti silodozina, opazili pojavljanje ejakulacije z zmanjšano količino ejakulata ali brez njega (glejte poglavje 4.8). Pred pričetkom zdravljenja je treba bolnika opozoriti, da lahko pride do tega učinka, ki začasno lahko prizadene moško plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sidarso ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vseeno je treba bolnike opozoriti na možne simptome, povezane s posturalno hipotenzijo (kot je omotičnost) in na potrebno previdnost pri vožnji ali upravljanju s stroji, dokler ne ugotovijo, kako bo silodozin vplival nanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost silodozina je bila ovrednotena v štirih dvojno slepih nadzorovanih kliničnih študijah II.–III. faze (z 931 bolniki, ki so prejeli 8 mg silodozina enkrat na dan in 733 bolniki, ki so prejeli placebo) in v dveh dolgoročnih odprtih podaljšanih študijah. Skupno je 1.581 bolnikov prejelo silodozin v odmerku 8 mg enkrat na dan, vključno z 961 bolniki, ki so bili zdravilu izpostavljeni najmanj 6 mesecev, in 384 bolniki, ki so bili zdravilu izpostavljeni 1 leto.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali ob uporabi silodozina v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in ob dolgoročni uporabi, so bile motnje ejakulacije, kot je retrogradna ejakulacija in anejakulacija (ejakulacija z zmanjšano količino ejakulata ali brez njega), s pogostnostjo 23 %. Ta učinek lahko začasno prizadene moško plodnost. Učinek je reverzibilen v nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so vsi neželeni učinki, o katerih so poročali iz vseh kliničnih študij in iz globalnih izkušenj po začetku trženja, za katere obstaja razumna vzročna povezava, navedeni glede na organski sistem in pogostnost po klasifikaciji MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so opaženi neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Zelo redki</i>	<i>Neznana pogostnost</i>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>					alergijske reakcije, vključno z oteklostjo obraza, jezika in faringealnim edemom ¹	
<i>Psihiatrične motnje</i>			zmanjšan libido			
<i>Bolezni živčevja</i>		omotica		sinkopa, izguba zavesti ¹		
<i>Srčne bolezni</i>			tahikardija ¹	palpitacije ¹		
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija	hipotenzija ¹			

1.3.1	Silodosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		nosna kongestija				
<i>Bolezni prebavil</i>		driska	slabost, suha usta			
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			nenormalni rezultati jetrnih testov ¹			
<i>Bolezni kože in podkožja</i>			kožni izpuščaj ¹ , pruritus ¹ , urtikarija ¹ , medikamentni izpuščaj ¹			
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	motnje ejakulacije, vključno z retrogradno ejakulacijo, anejakuacijo		erektilna disfunkcija			
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>						medoperacijski sindrom ohlapne šarenice

¹ neželeni učinki iz spontanih poročil iz globalnih izkušenj po začetku trženja (pogostnosti so izračunane iz dogodkov, o katerih so poročali iz kliničnih preskušanj faze I–IV in neintervencijskih študij)

Opis izbranih neželenih učinkov

Ortostatska hipotenzija

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah je bila pogostnost ortostatske hipotenzije ob uporabi silodozina 1,2 % in ob uporabi placeba 1,0 %. Ortostatska hipotenzija občasno lahko vodi v sinkopo (glejte poglavje 4.4).

Medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (IFIS)

Poročali so, da je pri operacijah sive mreže prišlo do sindroma IFIS (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Uporaba silodozina je bila pri zdravih moških ovrednotena vse do odmerka 48 mg/dan. Neželeni

SmPCPIL13 0828_3		Page 6 of 11
---------------------	--	--------------

1.3.1	Silodosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

učinek, ki je omejeval velikost odmerka, je bila posturalna hipotenzija.

Zdravljenje

Če je do zaužitja prišlo pred kratkim, lahko pride v poštev izzvano bruhanje ali izpiranje želodca. Če prevelik odmerek silodozina vodi v hipotenzijo, je treba zagotoviti ustrezno podporo srčno-žilnemu sistemu. Zaradi močne vezave (96,6 %) silodozina na beljakovine je malo verjetno, da bi bila dializa zelo koristna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznine sečil, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: G04CA04.

Mehanizem delovanja

Silodozin se visoko selektivno veže na adrenergične receptorje α_{1A} , ki se prvenstveno nahajajo v humani prostati, bazi mehurja, vratu mehurja, kapsuli prostate in prostatičnem delu sečnice. Blokada adrenergičnih receptorjev α_{1A} povzroči sprostitve gladkih mišic v teh tkivih, s čimer se zmanjša izpustni odpor mehurja, ne da bi vplivala na krčljivost gladkih mišic detruzorja. To povzroči izboljšanje tako iritacijskih kot tudi obstrukcijskih simptomov (neprijetnih simptomov mokrenja; LUTS - *Lower urinary tract symptoms*), povezanih z benigno hiperplazijo prostate. Silodozin ima znatno manjšo afiniteto za adrenergične receptorje α_{1B} , ki se prvenstveno nahajajo v srčno-žilnem sistemu. *In vitro* je bilo dokazano, da je $\alpha_{1A} : \alpha_{1B}$ vezavno razmerje silodozina (162 : 1) izjemno visoko.

Klinična učinkovitost in varnost

V dvojno slepi s placebom nadzorovani klinični študiji faze II za določanje odmerka s 4 ali 8 mg silodozinom enkrat na dan je bilo v primerjavi s placebom ($-4,0 \pm 5,5$, $n = 83$) pri uporabi 8 mg silodozina ($-6,8 \pm 5,8$, $n = 90$; $p = 0,0018$) in 4 mg silodozina ($-5,7 \pm 5,5$, $n = 88$; $p = 0,0355$) opaženo večje izboljšanje točkovnega rezultata po vprašalniku Ameriškega urološkega združenja (AUA – *American Urologic Association*).

Preko 800 bolnikov z zmernimi do hudimi simptomi BHP (IPSS – *International Prostate Symptom Score*; izhodiščna vrednost ≥ 13) je v dveh s placebom nadzorovanih kliničnih študijah faze III v Združenih državah Amerike in v eni s placebom in z zdravilno učinkovino nadzorovani klinični študiji, izpeljani v Evropi, prejelo 8 mg silodozina enkrat na dan. V vseh študijah so bolnike, ki se v 4-tedenski fazi uvajanja, izvedeni s placebom, niso odzvali na placebo, randomizirali v skupine, ki so prejemale preiskovano zdravilo. V vseh študijah so imeli bolniki, zdravljeni s silodozinom, v primerjavi s placebom bolj izraženo izboljšanje iritacijskih in obstrukcijskih simptomov BHP, kar so ocenili po 12 tednih zdravljenja. Prikazani so podatki za populacijo vseh vključenih bolnikov, za vse študije:

Študija	Skupina	Št. bolnikov	IPSS Celokupni rezultat			IPSS Iritacijski simptomi		IPSS Obstrukcijski simptomi	
			Izhodiščna vrednost (\pm SD)	Sprememba izhod. vrednosti	Razlika (95 % CI) v prim. s placebom	Sprememba izhod. vrednosti	Razlika (95 % CI) v prim. s placebom	Sprememba izhod. vrednosti	Razlika (95 % CI) v prim. s placebom
US-1	silodozin	233	22 ± 5	-6,5	-2,8*	-2,3	-0,9*	-4,2	-1,9*

1.3.1	Silodosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	placebo	228	21 ± 5	-3,6	(-3,9;-1,7)	-1,4	(-1,4;-0,4)	-2,2	(-2,6;-1,2)
US-2	silodozin	233	21 ± 5	-6,3	-2,9*	-2,4	-1,0*	-3,9	-1,8*
	placebo	229	21 ± 5	-3,4	(-4,0; -1,8)	-1,3	(-1,5; -0,6)	-2,1	(-2,5; -1,1)
Evropa	silodozin	371	19 ± 4	-7,0	-2,3*	-2,5	-0,7°	-4,5	-1,7*
	tamsulozin	376	19 ± 4	-6,7	(-3,2; -1,4)	-2,4	(-1,1; -0,2)	-4,2	(-2,2; -1,1)
	placebo	185	19 ± 4	-4,7	-2,0*	-1,8	(-1,1; -0,2)	-2,9	(-2,0; -0,8)

*p < 0,001 v primerjavi s placebom; ° p = 0,002 v primerjavi s placebom

V z zdravilno učinkovino nadzorovani klinični študiji, izpeljani v Evropi, se je pokazalo, da 8 mg silodozina enkrat na dan ni dajalo slabših rezultatov od 0,4 mg tamsulozina enkrat na dan: prilagojena povprečna razlika (95 % CI) v rezultatu vprašalnika IPSS med posameznimi s protokolom določenimi populacijami je znašala 0,4 (-0,4 do 1,1). V primerjavi s placebom (53 %) je bila stopnja odziva (tj. izboljšanje rezultata vprašalnika IPSS za vsaj 25 %) v skupini, ki je prejela silodozin (68 %) oziroma tamsulozin (65 %), statistično značilno višja.

V dolgoročni odprti podaljšani fazi teh nadzorovanih študij so bolniki prejeli silodozin do 1 leta. Izboljšanje simptomov, ki jih je izzval silodozin po 12 tednih zdravljenja, se je ohranilo 1 leto.

V klinični študiji IV. faze, izpeljani v Evropi, s povprečnim izhodiščnim rezultatom vprašalnika IPSS 18,9 točk, se je 77,1 % bolnikov odzvalo na silodozin (kot je bilo ocenjeno s spremembo izhodiščnega rezultata vprašalnika IPSS za vsaj 25 %). Približno polovica bolnikov je poročala o izboljšanju najbolj nadležnih simptomov, nad katerimi so se bolniki pritoževali ob izhodišču (tj. nokturija, pogostnost, manjši curek, nuja, končno kapljanje in nepopolna izpraznitev), kot je bilo ocenjeno z vprašalnikom za moške Mednarodnega združenja za inkontinenco (ICS – *International Continence Society*).

V vseh kliničnih študijah s silodozinom v ležečem položaju niso opazili pomembnega znižanja krvnega tlaka.

Silodozin v odmerku 8 mg oziroma 24 mg v primerjavi s placebom ni imel statistično pomembnega učinka na EKG intervale ali repolarizacijo srca.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s silodozinom za vse podskupine pediatrične populacije z BHP (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika silodozina in njegovih glavnih presnovkov je bila ovrednotena pri odraslih osebah moškega spola z BHP ali brez nje po enkratnem in večkratnem odmerjanju v odmerkih od 0,1 mg do 48 mg na dan. Farmakokinetika silodozina je v celotnem navedenem odmernem intervalu linearna. Izpostavljenost glavnemu presnovku v plazmi, glukuronidnemu konjugatu silodozina (KMD-3213G), je v stanju dinamičnega ravnotežja približno trikrat večja od izpostavljenosti izhodiščni učinkovini. Silodozin in njegov glukuronid dosežeta stanje dinamičnega ravnotežja po 3 oziroma po 5 dneh.

SmPCPIL13 0828_3		Page 8 of 11
---------------------	--	--------------

1.3.1	Silodosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Absorpcija

Po peroralnem vnosu se silodozin dobro absorbira, absorpcija je sorazmerna z odmerkom. Absolutna biološka uporabnost je približno 32 %.

In vitro študija s Caco-2 celicami je pokazala, da je silodozin substrat P-glikoproteina.

Hrana zniža C_{max} za približno 30 %, podaljša t_{max} za približno 1 uro in ima le majhen vpliv na AUC. Pri zdravih moških v starosti ciljne skupine ($n = 16$, povprečna starost 55 ± 8 let) so bili po peroralnem vnosu 8 mg enkrat na dan takoj po zajtrku v obdobju 7 dni izmerjeni sledeči farmakokinetični parametri: C_{max} 87 ± 51 ng/ml (SD), t_{max} 2,5 uri (razpon 1,0–3,0), AUC 433 ± 286 ng • h/ml.

Porazdelitev

Silodozin ima volumen porazdelitve 0,81 l/kg, vezava na beljakovine plazme je 96,6 %. Ne prehaja v krvne celice.

Vezava na beljakovine pri glukuronidnemu konjugatu silodozina je 91 %.

Biotransformacija

Silodozin se obsežno presnavlja z glukuronidacijo (UGT2B7), alkohol- in aldehyd-dehidrogenazo in po oksidativnih poteh, predvsem z encimom CYP3A4. Glavni plazemski presnovek, glukuronidni konjugat silodozina (KMD-3213G), za katerega se je izkazalo, da je *in vitro* aktiven, ima podaljšano razpolovno dobo (približno 24 ur) in doseže približno štirikrat višje plazemske koncentracije kakor silodozin. *In vitro* podatki kažejo, da silodozin nima potenciala za zaviranje ali vzpodbujanje citokrom P450 encimskih sistemov.

Izločanje

Po peroralnem vnosu s ^{14}C -označenega silodozina je bilo po 7 dneh v urinu zaznane približno 33,5 % in v blatu približno 54,9 % vnesene radioaktivnosti. Očistek silodozina je bil približno 0,28 l/h/kg. Silodozin se pretežno izloča v obliki presnovkov, z urinom se izločijo zelo majhne količine nespremenjenega zdravila. Končna razpolovna doba izhodiščne spojine in njenega glukuronida znaša približno 11 oziroma 18 ur.

Posebne skupine

Starejši

Izpostavljenost silodozinu in njegovim glavnim presnovkom se celo pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, s starostjo bistveno ne spreminja.

Pediatrična populacija

Uporaba silodozina pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni bila ovrednotena.

Okvarjeno delovanje jeter

V študiji enkratnega odmerka farmakokinetika silodozina pri devetih bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter (7 do 9 po lestvici Child-Pugh) v primerjavi z devetimi zdravimi prostovoljci ni bila spremenjena. Rezultate te študije je treba interpretirati previdno, saj so bile vrednosti biokemijskih preiskav pri vključenih bolnikih normalne, kar kaže na normalno delovanje presnove, kot bolnike z zmerno okvarjenim delovanjem jeter pa so jih opredelili na podlagi ascitesa in portokavalne encefalopatije.

Farmakokinetika silodozina pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni bila raziskana.

Okvarjeno delovanje ledvic

V študiji enkratnega odmerka je izpostavljenost silodozinu (nevezanemu) pri bolnikih z blago ($n = 8$) in zmerno ($n = 8$) okvaro delovanja ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic ($n = 8$) v povprečju vodila v povečanje C_{max} (1,6-krat) in AUC (1,7-krat). Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic ($n = 5$) se je C_{max} ob izpostavljenosti povečala za 2,2-krat in AUC za 3,7-krat. Povečana je bila tudi izpostavljenost glavnima presnovkoma, glukuronidni konjugat silodozina in KMD-3293.

SmPCPIL13 0828_3		Page 9 of 11
---------------------	--	--------------

1.3.1	Silodosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Spremljanje plazemskih ravni v klinični študiji faze III je pokazalo, da se ravni celokupnega silodozina po 4 tednih zdravljenja pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem (n = 70) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (n = 155) niso spremenile, pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem (n = 7) pa so bile v povprečju podvojene.

Pregled varnostnih podatkov bolnikov, vključenih v vse klinične študije, ne nakazuje, da bi blago okvarjeno delovanje ledvic (n = 487) v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic (n = 955) pri zdravljenju s silodozinom predstavljalo dodatno varnostno tveganje (kot je npr. porast omotičnosti ali ortostatske hipotenzije). V skladu s tem prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem ledvic ni potrebna. Ker so izkušnje pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic le omejene (n = 35), je priporočljiv nižji začetni odmerek 4 mg. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic uporaba silodozina ni priporočljiva.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, kancerogenega, mutagenega in teratogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Učinke na živalih (na žlezi ščitnici pri glodavcih) so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri podganjih samčkah so od izpostavljenosti, ki je približno dvakrat presegala najvišji priporočeni odmerek za človeka, opazili zmanjšano plodnost. Opaženi učinek je bil reverzibilen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

manitol (E421)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
natrijev lavrilsulfat
smukec

Ovojnica kapsule:

titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172) – *samo v 4 mg kapsulah*
želatina
tiskarsko črnilo (šelak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid) – *na pokrovčku kapsule*

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Sidarso 4 mg in 8 mg trde kapsule:

SmPCPIL13 0828_3		Page 10 of 11
---------------------	--	---------------

1.3.1	Silodosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pretisni omot (PVC//PVDC beli//Al folija): 10, 30, 50, 60, 90 ali 100 trdih kapsul, v škatli.
Perforiran pretisni omot za enkratni odmerek (PVC//PVDC beli//Al folija): 10 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ali 100 x 1 trda kapsula, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02599/001-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 5. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 11. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 9. 2023