

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sidarso 4 mg capsule
Sidarso 8 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sidarso 4 mg capsule
Fiecare capsulă conține silodosin 4 mg.

Sidarso 8 mg capsule
Fiecare capsulă conține silodosin 8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Sidarso 4 mg capsule
Capsulă din gelatină, de mărime 3. Corpul și capacul capsulei sunt de culoare galben-maronie. Capsula este marcată cu textul "S 4 mg", de culoare neagră. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă.

Sidarso 8 mg capsule
Capsulă din gelatină, de mărime 0. Corpul și capacul capsulei sunt de culoare albă. Capsula este marcată cu textul "S 8 mg", de culoare neagră. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul semnelor și simptomelor de hiperplazie benignă de prostată (HBP) la bărbați adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este o capsulă de Sidarso 8 mg zilnic. Pentru grupurile speciale de pacienți se recomandă o capsulă de Sidarso 4 mg zilnic (vezi mai jos).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{Cr} \geq 50$ și ≤ 80 ml/min).

La pacienții cu insuficiență renală moderată ($Cl_{Cr} \geq 30$ până la < 50 ml/min) se recomandă o doză inițială de 4 mg o dată pe zi, care poate fi crescută la 8 mg o dată pe zi, după o săptămână de tratament, în funcție de răspunsul individual al pacientului. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date disponibile (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Sidarso nu prezintă indicație de utilizare la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsula trebuie administrată împreună cu alimente, de preferință la aceeași oră în fiecare zi. Capsula nu trebuie sfărâmată sau mestecată, ci înghițită întregă, de preferință cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindrom de iris flasc intraoperator (SIFI)

SIFI (o variantă a sindromului de pupilă mică) a fost observat în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă la unii pacienți aflați sub tratament cu $\alpha 1$ -blocante sau tratați anterior cu $\alpha 1$ -blocante. Acesta poate duce la complicații procedurale crescute în timpul intervențiilor chirurgicale.

Nu se recomandă inițierea terapiei cu silodosin la pacienții programați pentru o intervenție chirurgicală pentru cataractă. S-a recomandat întreruperea tratamentului cu $\alpha 1$ -blocante cu 1-2 săptămâni înaintea unei intervenții chirurgicale pentru cataractă, dar beneficiul și durata încetării tratamentului înaintea intervenției chirurgicale pentru cataractă nu au fost stabilite încă.

În timpul evaluării preoperatorii, medicii chirurghi și echipele de oftalmologi trebuie să ia în considerare dacă pacienții programați pentru intervenția chirurgicală pentru cataractă sunt sau au fost tratați cu silodosin, pentru a se asigura că măsurile corespunzătoare pentru abordarea terapeutică a SIFI în timpul intervenției chirurgicale sunt disponibile.

Efecte ortostatice

Frecvența efectelor ortostatice în cazul administrării silodosinului este foarte mică. Cu toate acestea, la unii pacienți poate apărea o scădere a tensiunii arteriale, care duce în cazuri rare la sincopă. La primele semne de hipotensiune arterială ortostatică (cum sunt amețelile posturale), pacientul trebuie să se așeze pe un scaun sau să se întindă pe pat, până la dispariția simptomelor. Tratamentul cu silodosin nu este recomandat la pacienții cu hipotensiune arterială ortostatică.

Insuficiență renală

Utilizarea silodosinului nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Utilizarea silodosinului nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date disponibile la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Carcinom de prostată

Deoarece HBP și carcinomul de prostată pot prezenta aceleași simptome și pot exista concomitent, pacienții suspecți de HBP trebuie examinați înaintea începerii terapiei cu silodosin, pentru a exclude prezența carcinomului de prostată. Înaintea tratamentului și ulterior, la intervale periodice, trebuie

efectuată examinarea digitală rectală și, când este necesar, determinarea antigenului specific prostatic (PSA).

Tratamentul cu silodosin duce la o scădere a cantității de spermă ejaculată în timpul orgasmului, care poate afecta temporar fertilitatea masculină. Acest efect dispare după întreruperea tratamentului cu silodosin (vezi pct. 4.8).

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Silodosinul este metabolizat extensiv, în principal prin intermediul CYP3A4, alcool-dehidrogenazei și UGT2B7. Silodosinul este, de asemenea, substrat pentru glicoproteina P. Substanțele care au efect inhibitor (cum sunt ketoconazol, itraconazol, ritonavir sau ciclosporină) sau efect inductor (cum sunt rifampicină, barbiturice, carbamazepină, fenitoină) asupra acestor enzime și transportori pot influența concentrațiile plasmatice ale silodosinului și metabolitului activ al acestuia.

Alfa-blocante

Informațiile existente cu privire la utilizarea în condiții de siguranță a silodosinului în asociere cu alți antagoniști ai receptorilor α -adrenergici sunt insuficiente. În consecință, nu se recomandă utilizarea concomitentă a altor antagoniști ai receptorilor α -adrenergici.

Inhibitori ai CYP3A4

Într-un studiu privind interacțiunile, s-a observat o creștere de 3,7 ori a concentrațiilor plasmatice maxime ale silodosinului și o creștere de 3,1 ori a expunerii la silodosin (adică, ASC), la administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (ketoconazol 400 mg). Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt ketoconazol, itraconazol, ritonavir sau ciclosporină).

Când silodosinul a fost administrat concomitent cu un inhibitor al CYP3A4 cu potență moderată, cum este diltiazemul, s-a observat o creștere a ASC a silodosinului cu aproximativ 30%, dar C_{max} și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu au fost influențate. Această modificare nu este relevantă din punct de vedere clinic și ajustarea dozei nu este necesară.

Inhibitori de PDE-5

În cazul administrării concomitente de silodosin cu doze maxime de sildenafil sau tadalafil s-au observat interacțiuni farmacodinamice minime. Într-un studiu controlat cu placebo, la 24 subiecți cu vârste cuprinse între 45-78 ani, la care s-a administrat silodosin, administrarea concomitentă a sildenafilului 100 mg sau a tadalafilului 20 mg nu a indus în medie scăderi semnificative din punct de vedere clinic ale tensiunii arteriale sistolice sau diastolice, evaluate prin teste ortostatice (în ortostatism față de poziția supină). La subiecții cu vârste peste 65 ani, scăderile medii în diferite momente au fost cuprinse între 5 mmHg și 15 mmHg (tensiune arterială sistolică) și 0 mmHg și 10 mmHg (tensiune arterială diastolică). Testele ortostatice pozitive au fost doar ușor mai frecvente în timpul administrării concomitente; cu toate acestea, nu au apărut hipotensiune arterială ortostatică simptomatică sau amețeli. Pacienții cărora li se administrează inhibitori ai PDE-5 concomitent cu silodosin, trebuie monitorizați în vederea posibilelor reacții adverse.

Medicamente antihipertensive

În programul studiului clinic, mulți pacienți au fost tratați concomitent cu medicamente antihipertensive (în majoritate, medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, blocante beta-adrenergice, antagoniști de calciu și diuretice) fără să prezinte o creștere a incidenței hipotensiunii arteriale ortostatice. Cu toate acestea, se impune precauție la inițierea administrării concomitente cu medicamente antihipertensive și pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării reacțiilor adverse posibile.

Digoxină

La starea de echilibru, concentrațiile plasmatice ale digoxinei, care este un substrat al glicoproteinei-P, nu au fost influențate semnificativ de administrarea concomitentă cu silodosin 8 mg, o dată pe zi. Nu

este necesară ajustarea dozei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina și alăptarea

Nu este cazul, deoarece silodosinul este indicat numai pacienților de sex masculin.

Fertilitatea

În timpul tratamentului cu silodosin, în cadrul studiilor clinice, s-a observat apariția ejaculării cu spermă în cantitate redusă sau absentă (vezi pct. 4.8), din cauza proprietăților farmacodinamice ale silodosinului. Înaintea inițierii tratamentului, pacientul trebuie informat despre faptul că poate apărea acest efect, care afectează temporar fertilitatea masculină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sidarso prezintă o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați cu privire la posibilitatea apariției simptomelor legate de hipotensiunea arterială posturală (cum sunt amețelile) și trebuie avertizați să ia măsuri de precauție cu privire la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, până când cunosc modul în care administrarea silodosinului îi afectează.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța silodosinului a fost evaluată în patru studii clinice controlate, de fază II-III, dublu-orb (care au inclus 931 pacienți cărora li s-a administrat silodosin 8 mg o dată pe zi și 733 pacienți cărora li s-a administrat placebo) și în două studii deschise, pe termen lung, în fază de extensie. În total, s-a administrat silodosin în doză de 8 mg o dată pe zi la 1581 pacienți, dintre care 961 pacienți au fost expuși timp de cel puțin 6 luni și 384 pacienți au fost expuși timp de 1 an.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cazul administrării silodosinului în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și în timpul utilizării pe termen lung, au fost tulburările de ejaculare, cum sunt ejacularea retrogradă și anejacularea (volumul ejaculării redus sau absent), cu o frecvență de 23%. Aceasta poate afecta temporar fertilitatea masculină. Efectul este reversibil după câteva zile de la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice și în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, pe plan mondial, pentru care există o legătură causală rezonabilă, sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/100$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse observate sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					Reacții de tip alergic, incluzând edem facial, edem al limbii și edem faringian ¹	
<i>Tulburări psihice</i>			Scăderea libidoului			

<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Amețeli		Sincopă Pierdere a conștienței ¹		
<i>Tulburări cardiace</i>			Tahicardie ¹	Palpitații ¹		
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială ortostatică	Hipotensiune arterială ¹			
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Congestie nazală				
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		Diaree	Greață Xerostomie			
<i>Tulburări hepato-biliare</i>			Valori anormale ale testelor funcției hepatice ¹			
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			Erupție cutanată tranzitorie ¹ Prurit ¹ Urticarie ¹ Erupție determinată de medicament ¹			
<i>Tulburări ale aparatului genital și sâmului</i>	Modificări ale ejaculării, inclusiv ejaculare retrogradă Anejaculare		Disfuncție erectilă			
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>						Sindrom de iris flasc intraoperator

¹Reacții adverse provenite din raportările spontane în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, pe plan mondial (frecvențele sunt calculate pe baza evenimentelor raportate în studiile clinice de fază I-IV și în studiile non-intervenționale).

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipotensiune arterial ortostatică

În studiile clinice controlate cu placebo, frecvența hipotensiunii arteriale ortostatice a fost de 1,2% în cazul administrării silodosinului și de 1,0% în cazul administrării unui placebo. Hipotensiunea arterială ortostatică poate duce ocazional la sincopă (vezi pct. 4.4).

Sindrom de iris flasc intraoperator (SIFI)

În timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă s-a raportat apariția SIFI (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Silodosinul a fost evaluat în doze de până la 48 mg pe zi la subiecți sănătoși de sex masculin. Reacția adversă limitantă de doză a fost hipotensiunea arterială posturală.

Abordare terapeutică

Dacă ingestia este recentă, pot fi luate în considerare provocarea de vărsături sau lavajul gastric. În cazul în care supradozajul cu silodosin determină hipotensiune arterială, trebuie luate măsuri de susținere cardiovasculară.

Este puțin probabil ca dializa să aibă un beneficiu semnificativ, deoarece silodosinul este legat de proteine într-o proporție mare (96,6%).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente urologice, antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici, codul ATC: G04CA04.

Mecanism de acțiune

Silodosinul prezintă selectivitate crescută pentru receptorii α_{1A} -adrenergici, localizați în principal la nivelul prostatei, bazei vezicii urinare, colului vezicii urinare, capsulei prostatice și uretrei prostatice. Blocarea acestor receptori α_{1A} -adrenergici provoacă relaxarea musculaturii netede de la nivelul acestor țesuturi, în acest mod scăzând rezistența orificiului vezical de ieșire, fără a afecta contractilitatea mușchiului neted detrusor. Aceasta provoacă atât ameliorarea simptomelor de acumulare (iritative), cât și a celor de evacuare (obstructive) (simptomele tractului urinar inferior, STUI), asociate cu hiperplazia prostatică benignă.

Silodosinul are o afinitate substanțial mai mică pentru receptorii α_{1B} -adrenergici, localizați în principal la nivelul sistemului cardiovascular. S-a demonstrat *in vitro* că în cazul silodosinului, raportul de legare $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ (162:1) este extrem de mare.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic de fază II, de stabilire a dozei, dublu-orb, controlat cu placebo, în care s-au administrat doze de silodosin 4 mg sau 8 mg o dată pe zi, s-a observat o îmbunătățire mai accentuată a punctajului indicelui simptomelor, calculat conform *American Urologic Association* (AUA) în cazul administrării dozei de silodosin 8 mg ($-6,8 \pm 5,8$, $n=90$; $p=0,0018$) și a dozei de silodosin 4 mg ($-5,7 \pm 5,5$, $n=88$; $p=0,0355$), în comparație cu administrarea de placebo ($-4,0 \pm 5,5$, $n=83$).

În două studii clinice de fază III, controlate cu placebo, desfășurate în Statele Unite și într-un studiu clinic controlat cu placebo și comparator activ, desfășurat în Europa, s-a administrat doza de silodosin 8 mg o dată pe zi la peste 800 pacienți cu simptome moderate până la severe de HPB (punctajul internațional al simptomelor prostatei, PISP, valoare inițială ≥ 13). În toate studiile, pacienții care nu au

răspuns la administrarea de placebo în timpul fazei de preselectie cu durata de 4 săptămâni, în care s-a administrat placebo, au fost randomizați pentru a li se administra medicamentul din cadrul studiului. În toate studiile, pacienții cărora li s-a administrat silodosin au prezentat o scădere mai mare atât a simptomelor de acumulare (iritative) cât și a celor de evacuare (obstructive) ale HPB, în comparație cu placebo, conform evaluării efectuate după 12 săptămâni de tratament. Datele fiecărui studiu, observate la populațiile de pacienți în intenție de tratament sunt prezentate mai jos:

Studiu	Braț de tratament	Nr. de pacienți	PISP Scor total			PISP Simptome iritative		PISP Simptome obstructive	
			Valoare inițială (±DS)	Modificare față de momentul inițial	Diferență (ÎI 95%) față de placebo	Modificare față de momentul inițial	Diferență (ÎI 95%) față de placebo	Modificare față de momentul inițial	Diferență (ÎI 95%) față de placebo
US-1	Silodosin	233	22±5	-6,5	-2,8* (-3,9; -1,7)	-2,3	-0,9* (-1,4; -0,4)	-4,2	-1,9* (-2,6; -1,2)
	Placebo	228	21±5	-3,6		-1,4		-2,2	
US-2	Silodosin	233	21±5	-6,3	-2,9* (-4,0; -1,8)	-2,4	-1,0* (-1,5; -0,6)	-3,9	-1,8* (-2,5; -1,1)
	Placebo	229	21±5	-3,4		-1,3		-2,1	
Europa	Silodosin	371	19±4	-7,0	-2,3* (-3,2; -1,4)	-2,5	-0,7° (-1,1; -0,2)	-4,5	-1,7* (-2,2; -1,1)
	Tamsulosin	376	19±4	-6,7	-2,0* (-2,9; -1,1)	-2,4	-0,6° (-1,1; -0,2)	-4,2	-1,4* (-2,0; -0,8)
	Placebo	185	19±4	-4,7		-1,8		-2,9	

p<0,001 față de placebo; °p =0,002 față de placebo

În studiul clinic controlat activ, desfășurat în Europa, silodosinul în doză de 8 mg o dată pe zi s-a dovedit a nu fi inferior tamsulosinului în doză de 0,4 mg o dată pe zi: diferența medie ajustată (ÎI 95%) a scorului total PISP între tratamente, la populația corespunzătoare fiecărui protocol, a fost de 0,4 (-0,4 și 1,1). Rata de răspuns (însemnând îmbunătățirea scorului total PISP cu cel puțin 25%) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui s-a administrat silodosin (68%) și tamsulosin (65%), în comparație cu placebo (53%).

În faza deschisă, pe termen lung, de extensie, a acestor studii controlate, pacienților li s-a administrat silodosin timp de până la 1 an, iar ameliorarea simptomelor produsă de silodosin după 12 săptămâni de tratament s-a menținut timp de peste 1 an.

Într-un studiu clinic de fază IV, desfășurat în Europa, efectuat la subiecți cu o valoare medie inițială a scorului total PISP de 18,9 puncte, 77,1% dintre pacienți au răspuns la tratamentul cu silodosin (evaluarea s-a bazat pe modificarea scorului total PISP față de valoarea inițială cu cel puțin 25%). Comparativ cu momentul inițial, aproximativ jumătate dintre pacienți a raportat o ameliorare a majorității simptomelor deranjante (adică nicturie, frecvență crescută a micțiunilor, jet redus, nevoie imperioasă de a urina, dificultate în oprirea jetului urinar și golire incompletă a vezicii urinare), evaluarea având la bază scorul chestionarului ICS (*International Continence Society*).

În toate studiile clinice efectuate cu silodosin nu s-a observat o reducere semnificativă a tensiunii arteriale în poziție supină.

Dozele de silodosin de 8 mg și 24 mg, administrate zilnic, nu au avut un efect semnificativ statistic asupra intervalelor ECG sau asupra repolarizării cardiace, în comparație cu placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sidarso la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicația HPB (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica silodosinului și a metaboliților principali ai acestuia a fost evaluată la subiecți adulți de sex masculin, cu sau fără HBP, după administrări unice și repetate de doze variind de la 0,1 mg la 48 mg zilnic. Farmacocinetica silodosinului este liniară pentru întregul interval de doze.

Expunerea la principalul metabolit plasmatic, silodosin glucuronoconjugat (KMD-3213G), la starea de echilibru, este de aproximativ 3 ori mai mare decât cea a substanței părinte. Silodosinul și metabolitul acestuia ating starea de echilibru după 3, respectiv 5 zile de tratament.

Absorbție

Silodosinul administrat pe cale orală este bine absorbit și absorbția este proporțională cu doza.

Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 32%.

Un studiu efectuat *in vitro* pe celulele Caco-2 a arătat că silodosinul este substrat pentru glicoproteina P.

Alimentele scad C_{max} cu aproximativ 30%, cresc t_{max} cu aproximativ 1 oră și prezintă un efect mic asupra ASC.

La subiecții sănătoși de sex masculin, în intervalul de vârstă țintă (n=16, vârsta medie 55±8 ani) după administrarea orală, o dată pe zi, a dozei de 8 mg, imediat după micul dejun, timp de 7 zile, s-au obținut următorii parametrii farmacocinetici: C_{max} = 87±51 ng/ml (DS), t_{max} = 2,5 ore (interval 1,0-3,0), ASC = 433±286 ng • oră/ml.

Distribuție

Silodosinul prezintă un volum de distribuție de 0,81 l/kg și este legat de proteinele plasmatice în proporție de 96,6%. Nu se distribuie în celulele sanguine. Legarea silodosinului glucuronoconjugat de proteine este de 91%.

Metabolizare

Silodosinul este supus unei metabolizări extensive prin intermediul glucuronoconjugării (UGT2B7), alcool-dehidrogenazei și aldehyd-dehidrogenazei și al căilor metabolice oxidative, în principal CYP3A4. Metabolitul principal în plasmă, silodosin glucuronoconjugat (KMD-3213G), care s-a dovedit a fi activ *in vitro*, are un timp de înjumătățire plasmatică prelungit (aproximativ 24 ore) și atinge concentrații plasmatice de aproximativ patru ori mai mari decât cele ale silodosinului. Datele *in vitro* indică faptul că silodosinul nu prezintă potențial inhibitor sau inductor asupra sistemului enzimatic al citocromului P450.

Eliminare

După administrarea orală a silodosinului marcat cu ^{14}C , radioactivitatea a fost recuperată după 7 zile într-o proporție de aproximativ 33,5% în urină și 54,9% în materii fecale. Clearance-ul silodosinului la nivelul organismului a fost de aproximativ 0,28 l/oră/kg. Silodosinul este eliminat în principal sub formă de metaboliți, cantități foarte mici din medicamentul nemodificat fiind recuperate în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al medicamentului părinte și al glucuronoconjugatului acestuia este de aproximativ 11, respectiv 18 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Expunerea la silodosin și metaboliții principali ai acestuia nu se modifică semnificativ cu vârsta, chiar și la pacienți cu vârsta peste 75 ani.

Copii și adolescenți

Silodosinul nu a fost evaluat la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu cu doză unică, farmacocinetica silodosinului nu s-a modificat la nouă pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), în comparație cu nouă voluntari sănătoși. Rezultatele obținute din acest studiu trebuie interpretate cu precauție, deoarece pacienții incluși au avut valori normale ale parametrilor biochimici, indicând o funcție metabolică normală și au fost clasificați ca având insuficiență hepatică moderată pe baza prezenței ascitei și a encefalopatiei hepatice.

Nu s-a studiat farmacocinetica silodosinului la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Într-un studiu cu doză unică, expunerea la silodosin (sub formă liberă) la pacienți cu insuficiență renală ușoară (n=8) și moderată (n=8) a determinat, în medie, o creștere a C_{max} (de 1,6 ori) și a ASC (de 1,7 ori) în comparație cu pacienții cu funcție renală normală (n=8). La pacienții cu insuficiență renală severă (n=5), creșterea expunerii a fost de 2,2 ori pentru C_{max} și de 3,7 ori pentru ASC. Expunerea la metaboliții principali, silodosin glucuronoconjugat și KMD-3293, a fost, de asemenea, crescută.

În comparație cu pacienții cu funcție renală normală (n=155), monitorizarea concentrațiilor plasmatice într-un studiu de fază III a arătat concentrații ale silodosinului total nemodificate după 4 săptămâni de tratament la pacienții cu insuficiență renală ușoară (n=70) și concentrații în medie duble la pacienții cu insuficiență renală moderată (n=7).

O revizuire a datelor privind siguranța la pacienții incluși în toate studiile clinice nu a indicat faptul că insuficiența renală ușoară (n=487) prezintă un risc suplimentar privind siguranța în timpul terapiei cu silodosin (cum sunt: creștere a frecvenței amețelilor sau hipotensiune arterială ortostatică) în comparație cu pacienții cu funcție renală normală (n=955). Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară. Întrucât experiența la pacienții cu insuficiență renală moderată este limitată (n=35), se recomandă o doză inițială mai mică, de 4 mg. Nu se recomandă administrarea silodosinului la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, carcinogenitatea, mutagenitatea și teratogenitatea. Au fost observate efecte la animale (afectarea glandei tiroide la rozătoare) numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, cu relevanță mică pentru uz clinic. La șobolanii masculi, s-a observat fertilitate scăzută, după expuneri de aproximativ două ori mai mari decât cele obținute în cazul administrării dozei maxime recomandate la om. Efectul observat a fost reversibil.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Manitol (E421)

Amidon-glicolat de sodiu (tip A)

Laurilsulfat de sodiu

Talc

Capsulă

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172) – numai pentru capsule de 4 mg

Gelatină

Cerneală tipografică neagră (Shellac, oxid negru de fer (E172), hidroxid de potasiu) – pe capacul capsulei

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (din PVC-PVDC alb/Al): cutie cu 10, 30, 50, 60, 90 sau 100 capsule.

Blister cu doze unitare (PVC-PVDC alb/Al): cutie cu 10 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 sau 100 x 1 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15199/2023/01-12

15200/2023/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2019

Data reînnoirii autorizării: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023