

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sidarso, 4 mg kõvakapslid

Sidarso, 8 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Sidarso 4 mg kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg silodosiini.

Sidarso 8 mg kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 8 mg silodosiini.

INN. *Silodosinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

4 mg kõvakapsel: želatiinist kõvakapsel, suurus 3. Kapslikeha ja kapslikaas on pruunikaskollast värvi. Kapslikaanele on trükitud musta värvi märgistus „S 4 mg“. Kapsli sisu on valge pulber.

8 mg kõvakapsel: želatiinist kõvakapsel, suurus 0. Kapslikeha ja kapslikaas on valget värvi. Kapslikaanele on trükitud musta värvi märgistus „S 8 mg“. Kapsli sisu on valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eesnäärme healoomulise suurenemise nähtude ja sümptomite ravi täiskasvanud meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks kapsel Sidarso 8mg üks kord ööpäevas. Patsientide erirühmadele soovitav annus on üks kapsel Sidarso 4 mg üks kord ööpäevas (vt allpool).

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ($CL_{CR} \geq 50$ kuni ≤ 80 ml/min) ei ole vaja annust kohandada.

Mõõduka neerukahjustusega ($CL_{CR} \geq 30$ kuni < 50 ml/min) patsientidel on soovitavaks algannuseks 4 mg üks kord ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest võib annust pärast ühte ravinädalat suurendada annuseni 8 mg üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega ($CL_{CR} < 30$ ml/min) patsientidel ei ole ravimi kasutamine soovitav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Andmed ravimi kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel puuduvad ja seega ei ole kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Puudub Sidarso asjakohane kasutus lastel eeltoodud näidustusel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapsel tuleb võtta koos toiduga, soovitatavalt iga päev ligikaudu samal kellaajal. Kapslit ei tohi katki teha ega närida, vaid tuleb tervena alla neelata soovitatavalt ühe klaasi veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome - IFIS*)

IFIS-t (kitsa pupilli sündroomi variant) on täheldatud katarakti operatsiooni ajal mõnedel patsientidel, kes saavad alfa₁-blokaatoreid või keda on eelnevalt ravitud alfa₁-blokaatoritega. See võib suurendada operatsiooniaegsete tüsistuste ohtu.

Ravi silodosiiniga ei soovitata alustada patsientidel, kellele on plaanis teha katarakti operatsioon. Ravi alfa₁-blokaatoritega soovitatakse katkestada üks kuni kaks nädalat enne katarakti operatsiooni, kuid ravi lõpetamisega seotud kasu ja kestus ei ole kindlaks tehtud.

Operatsioonieelse hindamise käigus peab silmakirurgide ja oftalmoloogide meeskond kindlaks tegema, kas katarakti operatsioonile minev patsient saab või on saanud ravi silodosiiniga, et tagada sobivate meetmete rakendamine IFIS-i kontrollimiseks operatsiooni ajal.

Ortostaatilised toimed

Ortostaatilised toimed on silodosiinravi ajal esinenud väga harva. Siiski võib üksikutel patsientidel esineda vererõhu langus, mis põhjustab harvadel juhtudel minestamist. Ortostaatilise hüpotensiooni esimeste sümptomite ilmnemisel (pearinglus püstiasendis) peab patsient istuma või pikali heitma kuni sümptomite taandumiseni. Ortostaatilise hüpotensiooniga patsiente ei soovitata ravida silodosiiniga.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega ($CL_{CR} < 30$ ml/min) patsientidel ei ole silodosiini kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad ja seega ei soovitata nendel patsientidel silodosiini kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Prostata kartsinoom

Kuna prostata healoomulise suurenemise (*benign prostatic hyperplasia*, BPH) ja prostata kartsinoomi sümptomid võivad olla ühesugused ja esineda samaaegselt, tuleb BPH kahtlusega patsiente uurida enne ravi alustamist silodosiiniga, et välistada prostata kartsinoom. Digitaalne rektaalne uuring ja vajadusel prostataspetsiifilise antigeeni (PSA) määramine tuleb teha enne ravi algust ja korrapärase ajavahemike järel ravi vältel.

Ravi silodosiiniga vähendab orgasmi ajal vabastatavat seemnevedeliku kogust ja see võib ajutiselt mõjutada mehe fertiilsust. See toime kaob pärast silodosiini võtmise lõpetamist (vt lõik 4.8).

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Silodosiin metaboliseerub laiaulatuslikult peamiselt CYP3A4, alkoholdehüdrogenaasi ja UGT2B7 kaudu. Silodosiin on ka P-glükoproteiini substraat. Ained, mis inhibeerivad (nagu ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir või tsüklosporiin) või indutseerivad (nagu rifampitsiin, barbituraadid, karbamasepiin, fenütoiin) neid ensüüme ja transportereid, võivad mõjutada silodosiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioone plasmas.

Alfa-blokaatorid

Silodosiini ohutu kasutamise kohta koos teiste alfa-adrenoretseptorite antagonistidega ei ole piisavalt andmeid. Seega ei ole teiste alfa-adrenoretseptorite antagonistide samaaegne kasutamine soovitatav.

CYP3A4 inhibiitorid

Koostoimete uuringus täheldati tugeva CYP3A4 inhibiitori (ketokonasool 400 mg) samaaegsel manustamisel silodosiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni 3,7-kordset suurenemist ja silodosiini ekspositsiooni (s.t AUC) 3,1-kordset suurenemist. Samaaegne kasutamine tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasooli, itrakonasooli, ritonaviiri või tsüklosporiiniga) ei ole soovitatav. Silodosiini koosmanustamisel mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitoriga, nt diltiaseemiga, täheldati silodosiini AUC ligikaudu 30% suurenemist, kuid C_{max} ja poolestusaeg ei muutunud. See muutus on kliiniliselt ebaoluline ja annuse kohandamine ei ole vajalik.

PDE-5 inhibiitorid

Silodosiini ja sildenafili või tadalafiili maksimaalsete annuste vahel täheldati minimaalseid farmakodünaamilisi koostoimeid. Silodosiini saava 24 patsiendiga (vanuses 45...78 aastat) läbi viidud platseebokontrolliga uuringus ei põhjustanud 100 mg sildenafili või 20 mg tadalafiili samaaegne manustamine kliiniliselt olulist süstoolse ega diastoolse vererõhu keskmist vähenemist. Hindamine toimus ortostaatilise testi (seismine *versus* selili lamamine) alusel. Üle 65-aastastel patsientidel oli keskmine vähenemine erinevatel ajahetkedel vahemikus 5...15 mmHg (süstoolne) ja 0...10 mmHg (diastoolne). Samaaegsel manustamisel ilmnesis positiivsed ortostaatilised testid ainult veidi sagedamini, kuid sümptomaatilist ortostaasi ega peeringlust siiski ei esinenud. PDE-5 inhibiitoreid samaaegselt koos silodosiiniga tarvitavaid patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Antihüpertensiivsed ained

Kliinilises uuringuprogrammis osales palju patsiente, kes said samaaegselt antihüpertensiivset ravi (peamiselt ainetega, mis toimivad reniin-angiotensiini süsteemile, beetablokaatoritega, kaltsiumi antagonistidega ja diureetikumidega), kuid kellel ortostaatilise hüpotensiooni juhud ei saagenud. Siiski tuleb antihüpertensiivsete ravimite samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik ja patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Digoksiin

8 mg silodosiini samaaegne manustamine üks kord ööpäevas ei mõjuta märkimisväärselt digoksiini (P-glükoproteiini substraat) püsikontsentratsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus ja imetamine

Ei ole kohaldatav, sest silodosiin on näidustatud ainult meessoost patsientidele.

Fertiilsus

Silodosiini farmakodünaamiliste omaduste tõttu täheldati kliinilistes uuringutes ravi ajal silodosiiniga vähenenud seemnevedelikuga või seemnevedelikuta ejakulatsiooni (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist tuleb patsienti teavitada sellest võimalikust toimest, mis mõjutab ajutiselt mehe fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sidarso'l on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleb teavitada posturaalse hüpotensiooni (nt pearinglus) sümptomite võimalikust ilmnemisest ja hoiatada neid autojuhtimise või masinatega töötamise suhtes, kuni selgub kuidas silodosiin neid mõjutab.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Silodosiini ohutust on hinnatud neljas II...III faasi topeltpimedas kontrolliga kliinilises uuringus (931 patsienti, kes said üks kord ööpäevas 8 mg silodosiini; ja 733 patsienti, kes said platseebot) ja kahes pikaajalises avatud jätku-uuringus. Kokku oli 1581 patsienti, kes said silodosiini annuses 8 mg üks kord ööpäevas, sh 961 patsienti, kes võtsid ravimit vähemalt kuus kuud ja 384 patsienti, kes võtsid ravimit üks aasta.

Silodosiiniga kaasnevad kõige sagedasemad kõrvaltoimed platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja pikaajalisel kasutamisel olid ejakulatsioonihäired, nt retrograadne ejakulatsioon ja anejakulatsioon (ejakulatsioonivedeliku kogus vähenenud või puudub), mida esines 23% patsientidest. See võib ajutiselt kahjustada mehe fertiilsust. See toime kaob paar päeva pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Allolevas tabelis on organsüsteemi klasside (MedDRA) ja esinemissageduse järgi loendatud kõrvaltoimed, mida täheldati kõikides kliinilistes uuringutes ning ülemaailmselt turuletulekujärgselt ja mille kohta on olemas põhjuslikud seosed: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on täheldatud kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>	<i>Väga harv</i>	<i>Teadmata</i>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>					Allergilist tüüpi reaktsioonid, sh näoturse, keeleturse ja farüingeaalne ödeem ¹	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			Vähenenud libiido			
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Pearinglus		Minestus, teadvuse kadu ¹		
<i>Südamehäired</i>			Tahhükardia ¹	Palpitatsioonid ¹		
<i>Vaksulaarsed häired</i>		Ortostaatiline hüpotensioon	Hüpotensioon ¹			
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Ninakinnisus				
<i>Seedetrakti häired</i>		Kõhulahtisus	Iiveldus, suukuivus			
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			Maksafunktsiooni näitajate normist kõrvalekalde ¹			

<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			Nahalööve ¹ , sügelus ¹ , nõgestõbi ¹ , ravimist tingitud lööve ¹			
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Ejakulatsiooni häired, sh retrograadne ejakulatsioon, anejakulatsioon		Erektsiooni-häire			
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>						Operatsiooni-aegne lõdva iirise sündroom

¹ - ülemaailmselt turuletulekujärgselt teavitatud spontaansed kõrvaltoimed (sageduse arvestamisel lähtuti I...IV faasi kliiniliste uuringute ja mittesekkvate uuringute käigus teatatud kõrvaltoimetest).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ortostaatiline hüpotensioon

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli ortostaatilise hüpotensiooni sagedus silodosiini korral 1,2% ja platseebo korral 1,0%. Aeg-ajalt võib ortostaatiline hüpotensioon põhjustada minestamist (vt lõik 4.4).

Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom (IFIS)

Katarakti operatsiooni ajal on esinenud operatsiooniaegse lõdva iirise sündroomi (IFIS) (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Silodosiini hinnati tervetel meespatsientidel annustes kuni 48 mg/ööpäevas. Annust limiteeriv kõrvaltoime oli posturaalne hüpotensioon.

Ravi

Kui kapslid on sisse võetud hiljuti, võib kaaluda oksendamise esile kutsumist või maoloputust. Kui silodosiini üleannustamine põhjustab hüpotensiooni, tuleb tagada südame-veresoonkonna toetus. Dialüüs ei anna tõenäoliselt märkimisväärset tulemust, sest silodosiin seondub ulatuslikult (96,6%) plasmavalkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained, alfaadrenoretseptorite antagonistid, ATC-kood: G04CA04.

Toimemehhanism

Silodosiin seondub väga selektiivselt alfa_{1A}-adrenoretseptoritega, mis paiknevad peamiselt inimese eesnäärmes, kusepõie põhimikus, kusepõie kaelas, eesnäärme kapslis ja kusitis. Nende alfa_{1A}-

adrenoretseptorite blokeerimine lõõgastab silelihaseid nimetatud kudedes ja vähendab seega kusepõie tühjendamise takistust, mõjutamata *detrusor*'i silelihase kontraktiilsust. See omab positiivset toimet nii säilitamise (ärritavatele) kui ka tühjendamise (obstruktiivsetele) sümptomitele (alumiste kuseteede sümptomitele, *Lower urinary tract symptoms* - LUTS), mis on seotud healoomulise prostatahüperplaasiaga.

Silodosiin seondub oluliselt vähem alfa_{1B}-adrenoretseptoritega, mis paiknevad peamiselt südameveresoonkonna süsteemis. *In vitro* uuringud on näidanud, et silodosiini alfa_{1A}:alfa_{1B} seondumisuhe on väga suur (162:1).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Üks kord ööpäevas manustatava 4 mg või 8 mg silodosiiniga läbi viidud II faasi topeltpimedas platseebokontrolliga optimaalset annust kindlaks tegevas kliinilises uuringus täheldati Ameerika Uroloogialiidu (*American Urologic Association* - AUA) sümptomite indeksskoori alusel suuremat paranemist silodosiini 8 mg annuse (-6,8±5,8, n=90; p=0,0018) ja silodosiini 4 mg annuse (-5,7±5,5, n=88; p=0,0355) korral võrreldes platseeboga (-4,0±5,5, n=83).

Üle 800 patsiendi mõõdukate kuni tõsiste BPH sümptomitega (rahvusvaheline prostatasümptomite skoor, *International Prostate Symptom Score* - IPSS, lähteväärtus ≥13) said silodosiini annuses 8 mg üks kord ööpäevas kahes Ameerika Ühendriikides läbi viidud III faasi platseebokontrolliga kliinilises uuringus ja ühes Euroopas läbi viidud platseebokontrolliga ja aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus. Kõikides uuringutes, milles patsientidel puudus ravivastus platseebile 4-nädalase ettevalmistava faasi ajal platseeboga, randomiseeriti need patsiendid uuringuravimit saavasse rühma. Kõikides uuringutes vähenesid silodosiini saanud patsientidel nii BHP säilitamise (ärritavad) kui ka tühjendamise (obstruktiivsed) sümptomid suuremal määral kui platseebot saavatel patsientidel, nagu selgus pärast 12 ravinädala hindamist. Alljärgnevas tabelis on esitatud iga uuringu ravikavatsuslikus populatsioonis täheldatud andmed.

Uuring	Ravirühm	Patsientide arv	IPSS-i koguskoor			Ärritavad sümptomid IPSS-i järgi		Obstruktiivsed sümptomid IPSS-i järgi	
			Lähteväärtus (±SD)	Muutus võrreldes lähteväärtusega	Erinevus (95 % CI) vs platseebo	Muutus võrreldes lähteväärtusega	Erinevus (95 % CI) vs platseebo	Muutus võrreldes lähteväärtusega	Erinevus (95 % CI) vs platseebo
US-1	Silodosiin	233	22 ± 5	-6,5	-2,8*	-2,3	-0,9*	-4,2	-1,9*
	Platseebo	228	21 ± 5	-3,6	(-3,9;-1,7)	-1,4	(-1,4;-0,4)	-2,2	(-2,6;-1,2)
US-2	Silodosiin	233	21 ± 5	-6,3	-2,9*	-2,4	-1,0*	-3,9	-1,8*
	Platseebo	229	21 ± 5	-3,4	(-4,0;-1,8)	-1,3	(-1,5;-0,6)	-2,1	(-2,5;-1,1)
Europe	Silodosiin	371	19 ± 4	-7,0	-2,3*	-2,5	-0,7°	-4,5	-1,7*
	Tamsulosiin	376	19 ± 4	-6,7	-2,0*	-2,4	-0,6°	-4,2	-1,4*
	Platseebo	185	19 ± 4	-4,7	(-2,9;-1,1)	-1,8	(-1,1;-0,2)	-2,9	(-2,2;-1,1)

* p<0,001 vs platseebo; ° p =0,002 vs platseebo

Euroopas läbi viidud aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus oli üks kord ööpäevas manustatav 8 mg silodosiini samaväärne üks kord ööpäevas manustatava 0,4 mg tamsulosiiniga: kohandatud keskmine vahe (95% CI) ravide vahel oli IPSS-i koguskooris protokollipõhises populatsioonis 0,4 (-0,4...1,1). Ravivastuse koefitsient (st IPSS-i paranemine koguskoori alusel vähemalt 25% võrra) oli märkimisväärselt suurem silodosiini (68%) ja tamsulosiini (65%) rühmas võrreldes platseeboga (53%).

Nende kontrollitud uuringute pikaajalises avatud jätku-uuringus, kus patsiendid said silodosiini kuni üks aasta, säilis 12. ravinädalal tekkinud silodosiini positiivne ravitoime sümptomitele ühe aasta vältel.

Euroopas läbi viidud IV faasi kliinilises uuringus IPSS-i keskmise algse üldskooriga 18,9 punkti, ilmnes ravivastus silodosiinile 77,1% osalejatest (hinnatuna vähemalt 25% muutusena IPSS-i lähtekoguskoorist). Nagu selgus ICS-i (ingl k *International Continence Society*) meeste suunatud küsimustikust, teatasid ligikaudu pooled patsientidest uuringueelsete kõige häirivamate sümptomite paranemisest (s.t öine urineerimine, urineerimissagedus, uriinijoa nõrgenemine, urineerimispakitsus, järeltilkumine ja ebatäielik põietühjendus).

Üheski silodosiiniga läbi viidud kliinilises uuringus ei täheldatud seliliasendis mõõdetud vererõhu märkimisväärset langust.

Silodosiini ööpäevastel annustel 8 mg ja 24 mg ei ole võrreldes platseeboga statistiliselt olulist toimet EKG intervallidele ega südame repolarisatsioonile.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama silodosiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta BPH-s (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Silodosiini ja selle peamiste metaboliitide farmakokineetikat on hinnatud BPH-ga ja BPH-ta täiskasvanud meestel pärast ravimi ühekordset ja mitmekordset manustamist annusevahemikus 0,1 mg kuni 48 mg ööpäevas. Silodosiini farmakokineetilised omadused on lineaarsed kogu annusevahemiku ulatuses.

Peamise metaboliidi – silodosiinglükuroniidi (KMD-3213G) – püsikontsentratsioon plasmas on ligikaudu kolm korda suurem kui lähteainel. Silodosiin ja selle glükuroniid saavutavad püsikontsentratsiooni vastavalt pärast kolmandat ja viiendat ravipäeva.

Imendumine

Suukaudselt manustatav silodosiin imendub hästi ja imendumine on annusega võrdeline. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 32%.

Caco-2 rakkudega läbi viidud *in vitro* uuringud näitasid, et silodosiin on P-glükoproteiini substraat. Toit vähendab C_{max} ligikaudu 30%, suurendab t_{max} ligikaudu ühe tunni võrra ja omab vähest toimet AUC-le.

Sihtvanusevahemikus (n=16, keskmine iga 55±8 aastat) tervetele meestele üks kord ööpäevas kohe pärast hommikusööki seitsme päeva vältel suukaudselt manustatud 8 mg ravimi korral saadi järgmised farmakokineetilised parameetrid: C_{max} 87±51 ng/ml (SD - standardhälve), t_{max} 2,5 tundi (vahemik 1,0...3,0), AUC 433±286 ng • h/ml.

Jaotumine

Silodosiini jaotusruumala on 0,81 l/kg ja 96,6% seondub plasmavalkudega. See ei jaotu vererakkudesse.

Silodosiinglükuroniid seondub plasmavalkudega 91% ulatuses.

Biotransformatsioon

Silodosiin metaboliseerub ulatuslikult glükuronidatsiooni (UGT2B7), alkoholi ja aldehüüdi dehüdrogenaasi ning oksüdatiivsete protsesside, peamiselt CYP3A4, kaudu. *In vitro* uuringutes aktiivsena ilmnenud peamisel plasmametaboliidil – silodosiini glükuroniidkonjugaadil (KMD-3213G) – on pikenenud poolestusaeg (ligikaudu 24 tundi) ja kontsentratsioon plasmas on ligikaudu neli korda suurem kui silodosiinil. *In vitro* andmed näitavad, et silodosiinil puudub võime inhibeerida või indutseerida tsütokroomi P450 ensüümisüsteeme.

Eritumine

Seitse päeva pärast ¹⁴C-märgistusega silodosiini suukaudset manustamist oli radioaktiivne leid uriinis ligikaudu 33,5% ja roojas 54,9%. Silodosiini kliirens organismis oli ligikaudu 0,28 l/h/kg. Silodosiin eritub peamiselt metaboliitidena, muutumata kujul ravimit leidub uriinis vaid väga väike kogus. Läteravimi ja selle glükuroniidi terminaalne poolestusaeg oli vastavalt ligikaudu 11 tundi ja 18 tundi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Silodosiini ja selle peamiste metaboliitide ekspositsioon ei muutu vanusega märkimisväärselt, isegi mitte üle 75-aastastel patsientidel.

Lapsed

Silodosiini ei ole hinnatud alla 18-aastastel patsientidel.

Maksakahjustus

Ühekordse annuse uuringus ei muutunud silodosiini farmakokineetilised omadused üheksal mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh'i skoorid 7 kuni 9), võrrelduna üheksa terve vabatahtlikuga. Selle uuringu tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, sest osalenud patsientidel olid normaalsed biokeemilised näitajad, mis osutavad normaalsele metaboolsele funktsioonile, ja nad loeti mõõdukat maksakahjustust omavateks astsiidi ja maksa entsefalopaatia alusel. Silodosiini farmakokineetikat ei ole uuritud tõsise maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Ühekordse annuse uuringus põhjustas silodosiin (seondumata) kerge (n=8) ja mõõduka (n=8) neerukahjustusega patsientidel keskmiselt C_{max} (1,6-kordset) suurenemist ja AUC (1,7-kordset) suurenemist võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (n=8). Raske neerukahjustusega patsientidel (n=5) suurenes C_{max} 2,2 korda ja AUC 3,7 korda. Samuti suurenes ekspositsioon peamiste metaboliitide, silodosiinglükuroniidi ja KMD-3293, suhtes.

Plasmakontsentratsiooni jälgimine III faasi kliinilises uuringus näitas, et kogu silodosiini kontsentratsioonid ei muutunud pärast nelja ravinädalat kerge kahjustusega patsientidel (n=70) võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (n=155), kuid mõõduka neerukahjustusega patsientidel kontsentratsioon plasmas keskmiselt kahekordistus (n=7).

Kõikides kliinilistes uuringutes osalenud patsientide ohutusandmete läbivaatamisel ei ilmnenud, et kerge neerukahjustus (n=487) kujutab täiendavat ohtu ravi ajal silodosiiniga (nt pearingluse või ortostaatilise hüpotensiooni suurenemine) võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (n=955). Seega, kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Et mõõduka neerukahjustusega patsientidega (n=35) on ainult piiratud kogemused, on soovitatav kasutada väiksemat algannust, milleks on 4 mg. Raske neerukahjustusega patsientidele ei soovitata silodosiini manustada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kartsinogeensuse, mutageensuse ja teratogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Toimeid loomadele (näriiliste kilpnääret mõjutavat toimet) täheldati ainult inimese maksimaalsest annusest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis osutab vähesele tähtsusele kliinilises kasutuses.

Isastel rottidel täheldati vähenenud fertiilsust annuste korral, mis vastasid ligikaudu inimese kahekordsele maksimaalsele soovitatud annusele. Täheldatud toime oli pöörduv.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Mannitool (E421)

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Naatriumlaauriülsulfaat
Talk

Kapsli kate:

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172) – *ainult 4 mg kapslites*

Želatiin

Must trükivärv (šellak, must raudoksiid (E172), kaaliumhüdroksiid) – *kapsli kaanes*

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (PVC//PVDC valge//Alu foolium): 10, 30, 50, 60, 90 või 100 kõvakapslit karbis.

Perforeeritud üheannuseline blister (PVC//PVDC valge//Alu foolium): 10 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 või 100 x 1 kõvakapsel karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

4 mg: 989119

8 mg: 989219

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.06.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2019