

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sidarso 4 mg tvrdé kapsuly  
Sidarso 8 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sidarso 4 mg tvrdé kapsuly:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg silodozínu.

Sidarso 8 mg tvrdé kapsuly:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 8 mg silodozínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Sidarso 4 mg tvrdé kapsuly: Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 3. Telo kapsuly a viečko sú hnedo-žltej farby. Na viečku kapsuly je vytlačená čierna značka S 4 mg. Obsah kapsuly je biely prášok.

Sidarso 8 mg tvrdé kapsuly: Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 0. Telo kapsuly a viečko sú bielej farby. Na viečku kapsuly je vytlačená čierna značka S 8 mg. Obsah kapsuly je biely prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba prejavov a príznakov benígnej hyperplázie prostaty (BHP) u dospelých mužov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Sidarsa je jedna 8 mg kapsula denne. U osobitných skupín pacientov sa odporúča jedna 4 mg kapsula Sidarsa denne (pozri nižšie).

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebné dávku upraviť (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} \geq 50$  až  $\leq 80$  ml/min) nie je potrebná úprava dávky.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} \geq 30$  až  $< 50$  ml/min) sa odporúča počiatočná dávka 4 mg jedenkrát denne, ktorá sa môže v závislosti od individuálnej odozvy pacienta po jednom týždni liečby zvýšiť na 8 mg jedenkrát denne. Neodporúča sa používanie lieku u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} < 30$  ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje, neodporúča sa používanie lieku u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Pediatrická populácia

Použitie Sidarsa v tejto indikácii sa netýka pediatrickej populácie.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsula sa má užívať s jedlom, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Kapsula sa nemá rozlomiť ani rozhryznúť, ale má sa prehltnúť celá a pokiaľ možno má sa zapíť pohárom vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Intraoperačný syndróm vlajúcej dúhovky (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS*)

U niektorých pacientov súčasne alebo v minulosti liečených  $\alpha$ 1-blokátormi sa počas operácie katarakty pozoroval IFIS (variant syndrómu úzkej zrenice). Môže to viesť k zvýšeniu procedurálnych komplikácií počas operácie.

Začatie liečby silodozínom sa u pacientov s plánovanou operáciou katarakty neodporúča. Liečbu  $\alpha$ 1-blokátormi sa odporúča 1 až 2 týždne pred operáciou katarakty prerušiť, ale prínos ani dĺžka prerušenia liečby pred touto operáciou neboli zatiaľ stanovené.

Počas predoperačného vyšetrenia, očný chirurg spolu s oftalmologickým tímom majú vziať do úvahy, že pacient s plánovanou operáciou katarakty je alebo bol liečený silodozínom, aby boli zabezpečené príslušné opatrenia na prípadné zvládnutie IFIS počas operácie.

#### Ortostatické účinky

Výskyt ortostatických účinkov je u silodozínu veľmi nízky. U jednotlivých pacientov však môže dôjsť k zníženiu krvného tlaku, ktoré vedie v zriedkavých prípadoch k synkope. Pri prvých prejavoch ortostatickej hypotenzie (ako je posturálny závrat) si má pacient sadnúť alebo ľahnúť, až kým tieto príznaky nezmiznú. U pacientov s ortostatickou hypotenziou sa liečba silodozínom neodporúča.

#### Porucha funkcie obličiek

Silodozín sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} < 30$  ml/min) neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkcie pečene

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene, silodozín sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Karcinóm prostaty

Keďže BHP a karcinóm prostaty môžu mať rovnaké príznaky a môžu sa vyskytovať súčasne, pacienti, u ktorých je podozrenie na BHP, sa majú pred začatím liečby silodozínom vyšetriť, aby sa vylúčil výskyt karcinómu prostaty. Pred začiatkom liečby a následovne v pravidelných intervaloch sa má vykonávať digitálne rektálne vyšetrenie a v prípade potreby sa má stanoviť hodnota prostatického špecifického antigénu (PSA).

Liečba silodozínom vedie k zníženiu množstva spermií uvoľnených počas orgazmu, čo môže mať dočasný negatívny vplyv na mužskú fertilitu. Po vysadení silodozínu sa tento účinok stratí (pozri časť 4.8).

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Silodozín sa rozsiahlo metabolizuje, hlavne prostredníctvom CYP3A4, alkoholdehydrogenázy a UGT2B7. Silodozín je tiež substrátom pre P-glykoproteín. Látky, ktoré inhibujú (ako napríklad ketokonazol, itraconazol, ritonavir alebo cyklosporín) alebo indukujú (ako napríklad rifampicín, barbituráty, karbamazepín, fenytoín) tieto enzýmy a transportné proteíny môžu mať vplyv na plazmatické koncentrácie silodozínu a jeho aktívneho metabolitu.

##### Alfa-blokátory

O bezpečnom používaní silodozínu v spojení s inými antagonistami  $\alpha$ -adrenoreceptorov neexistujú dostatočné informácie. Preto sa neodporúča súbežné používanie iných antagonistov  $\alpha$ -adrenoreceptorov.

##### Inhibítory CYP3A4

V interakčnej štúdii bolo pri súbežnom podávaní silného inhibítora CYP3A4 (400 mg ketokonazolu) pozorované 3,7-násobné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií silodozínu a 3,1-násobné zvýšenie expozície (t. j. AUC) silodozínu. Súbežné užívanie so silnými inhibítormi CYP3A4 (ako sú ketokonazol, itraconazol, ritonavir alebo cyklosporín) sa neodporúča.

Pri súbežnom podávaní silodozínu so stredne silným inhibítorom CYP3A4, ako je diltiazém, sa pozorovalo približne 30 % zvýšenie AUC silodozínu, ale hodnota  $C_{max}$  a polčas zostali nezmenené. Táto zmena nie je klinicky významná a úprava dávky nie je potrebná.

##### Inhibítory PDE-5

Minimálne farmakodynamické interakcie boli pozorované medzi silodozínom a maximálnymi dávkami sildenafilu alebo tadalafilu. V placebom kontrolovanej štúdii u 24 pacientov vo veku 45-78 rokov užívajúcich silodozín nevyvolalo súbežné podávanie 100 mg sildenafilu alebo 20 mg tadalafilu žiadne klinicky významné priemerné poklesy systolického ani diastolického krvného tlaku meraného ortostatickými testami (v stojí oproti v ľahu). U pacientov starších ako 65 rokov boli priemerné poklesy v rôznych časových bodoch v rozmedzí 5 až 15 mmHg (systolický tlak) a 0 až 10 mmHg (diastolický tlak). Pozitívne výsledky ortostatických testov boli pri súbežnom podávaní len o málo častejšie, nevyskytla sa však žiadna symptomatická ortostáza ani závraty. Pacientov užívajúcich inhibítory PDE-5 súbežne so silodozínom je potrebné sledovať ohľadne prípadných nežiaducich účinkov.

##### Antihypertenzíva

V programe klinickej štúdie podstupovalo mnoho pacientov súbežnú liečbu antihypertenzívami (prevažne látkami pôsobiacimi na renín-angiotenzínový systém, beta-blokátormi, antagonistami vápnika a diuretikami) bez zvýšenia výskytu ortostatickej hypotenzie. Napriek tomu sa má pri začatí súbežného používania s antihypertenzívami postupovať opatrne a u pacientov sa majú sledovať prípadné nežiaduce účinky.

##### Digoxín

Ustálené hladiny digoxínu, substrátu P-glykoproteínu, neboli významne ovplyvnené pri súbežnom podávaní s 8 mg silodozínu jedenkrát denne. Úprava dávky nie je potrebná.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita a dojčenie

Neaplikovateľné, keďže silodozín je určený len pre pacientov mužského pohlavia.

##### Fertilita

V klinických štúdiách bola počas liečby silodozínom v dôsledku farmakodynamických vlastností silodozínu pozorovaná ejakulácia so zníženým množstvom spermií alebo bez spermií (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby má byť pacient informovaný o možnosti výskytu takéhoto účinku, ktorý má dočasný negatívny vplyv na mužskú fertilitu.

#### 4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať

Sildenafil má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať o možnom výskyte príznakov spojených s posturálnou hypotenziou (ako sú závraty) a že pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov majú byť opatrní, pokiaľ nezistia, ako na nich sildenafil pôsobí.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť sildenafilu sa hodnotila v štyroch dvojito zaslepených kontrolovaných klinických štúdiách fázy II – III (v ktorých 931 pacientov dostávalo 8 mg sildenafilu jedenkrát denne a 733 pacientov dostávalo placebo) a v dvoch dlhodobých otvorených predĺžených štúdiách. Sildenafil bol v dávke 8 mg jedenkrát denne podávaný celkom 1 581 pacientom vrátane 961 pacientov, ktorí sildenafil užívali najmenej 6 mesiacov a 384 pacientov, ktorí ho užívali 1 rok.

Pri používaní sildenafilu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a počas jeho dlhodobého používania boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami poruchy ejakulácie ako retrográdna ejakulácia a anejakulácia (znížený objem ejakulátu alebo bez ejakulátu), s frekvenciou výskytu 23 %. Tento nežiaduci účinok môže dočasne ovplyvniť mužskú fertilitu. V priebehu niekoľkých dní po vysadení liečby sa stav upraví (pozri časť 4.4).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky uvedené v tabuľke nižšie, ktoré boli hlásené vo všetkých klinických štúdiách a zo skúsenosti z celého sveta po uvedení lieku na trh, pre ktoré existuje primeraný kauzálny vzťah, sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu podľa databázy MedDRA: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú pozorované nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

|                                                        | <i>Veľmi časté</i> | <i>Časté</i>            | <i>Menej časté</i>          | <i>Zriedkavé</i>                       | <i>Veľmi zriedkavé</i>                                                                       | <i>Neznáme</i> |
|--------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <i>Poruchy imunitného systému</i>                      |                    |                         |                             |                                        | Alergické reakcie vrátane opuchu tváre, opuchnutého jazyka a faryngálneho edému <sup>1</sup> |                |
| <i>Psychické poruchy</i>                               |                    |                         | Znížené libido              |                                        |                                                                                              |                |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                       |                    | Závraty                 |                             | Synkopa<br>Strata vedomia <sup>1</sup> |                                                                                              |                |
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>               |                    |                         | Tachykardia <sup>1</sup>    | Palpitácie <sup>1</sup>                |                                                                                              |                |
| <i>Poruchy ciev</i>                                    |                    | Ortostatická hypotenzia | Hypotenzia <sup>1</sup>     |                                        |                                                                                              |                |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> |                    | Upchatý nos             |                             |                                        |                                                                                              |                |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>             |                    | hnačka                  | Nevoľnosť<br>Sucho v ústach |                                        |                                                                                              |                |

|                                                       |                                                                  |  |                                                                                                               |  |  |                                        |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|----------------------------------------|
| <i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>                |                                                                  |  | Abnormálne výsledky pečeňových testov <sup>1</sup>                                                            |  |  |                                        |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>              |                                                                  |  | Kožná vyrážka <sup>1</sup><br>Pruritus <sup>1</sup><br>Urtikária <sup>1</sup><br>Lieková erupcia <sup>1</sup> |  |  |                                        |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>       | Poruchy ejakulácie vrátane retrográdnej ejakulácie, anejakulácia |  | Erektilná dysfunkcia                                                                                          |  |  |                                        |
| <i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i> |                                                                  |  |                                                                                                               |  |  | Intraoperačný syndróm vlajúcej dúhovky |

<sup>1</sup> – nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení z celého sveta po uvedení lieku na trh (frekvencie boli vypočítané z udalostí hlásených v neintervenčných štúdiách a klinických skúšaní fázy I - IV).

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Ortostatická hypotenzia*

Výskyt ortostatickej hypotenzie v placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol pri podávaní silodozínu 1,2 % a pri podávaní placeba 1,0 %. Ortostatická hypotenzia môže niekedy viesť k synkope (pozri časť 4.4).

##### *Intraoperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS)*

Počas operácie katarakty bol pozorovaný IFIS (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky

Silodozín sa vyhodnocoval u zdravých mužov pri dávkach až do 48 mg/deň. Nežiaducim účinkom limitujúcim dávku bola posturálna hypotenzia.

#### Liečba

Krátko po užití lieku sa môže zväziť vyvolanie vracania alebo výplach žalúdka. V prípade, ak predávkovanie silodozínom spôsobí hypotenziu, je potrebné poskytnúť kardiiovaskulárnu podpornú liečbu. Keďže silodozín je vo veľkej miere viazaný na proteíny (96,6 %), je nepravdepodobné, že by dialýza bola významným prínosom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, antagonisty alfa-adrenergických receptorov, ATC kód: G04CA04.

Mechanizmus účinku

Silodozín je vysokoselektívny na  $\alpha_{1A}$ -adrenoreceptory, ktoré sa nachádzajú predovšetkým v ľudskej prostate, báze močového mechúra, krčku močového mechúra, puzdre prostaty a v prostatickej časti močovej trubice. Blokáda  $\alpha_{1A}$ -adrenoreceptorov spôsobuje relaxáciu hladkého svalstva v týchto tkanivách a znižuje tak odpor výstupu močového mechúra bez vplyvu na kontraktilitu hladkého svalstva detruzoru. To spôsobuje zlepšenie ako plniacich (iritačných), tak aj vyprázdňovacích (obštrukčných) príznakov (príznaky dolných močových ciest, lower urinary tract symptoms, LUTS) súvisiacich s benígnou hyperpláziou prostaty.

Silodozín má značne nižšiu afinitu k  $\alpha_{1B}$ -adrenoreceptorom, ktoré sa nachádzajú predovšetkým v kardiovaskulárnom systéme. In vitro bolo preukázané, že pomer viazania silodozínu na receptory  $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$  (162:1) je extrémne vysoký.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdii fázy II, zisťujúcej výšku dávky, v ktorej bolo podávaných 4 alebo 8 mg silodozínu jedenkrát denne, bolo pozorované výraznejšie zlepšenie skóre indexu symptómov podľa Americkéj urologickej asociácie (*American Urologic Association, AUA*) pre 8 mg silodozínu ( $-6,8 \pm 5,8$ ;  $n = 90$ ;  $p = 0,0018$ ) a 4 mg silodozínu ( $-5,7 \pm 5,5$ ;  $n = 88$ ;  $p = 0,0355$ ) v porovnaní s placebo ( $-4,0 \pm 5,5$ ,  $n = 83$ ).

V dvoch placebo kontrolovaných klinických štúdiách fázy III prevedených v Spojených Štátoch Amerických a v jednej placebo a aktívne kontrolovanej klinickej štúdii prevedenej v Európe bolo viac ako 800 pacientom so stredne závažnými až závažnými príznakmi BHP (počiatočná hodnota Medzinárodného skóre prostatických symptómov, *International Prostate Symptom Score, IPSS*  $\geq 13$ ) podávaných 8 mg silodozínu jedenkrát denne. Vo všetkých štúdiách boli pacienti bez odozvy na placebo počas 4-týždňovej úvodnej fázy s placebo randomizovaní na liečbu skúšaným liekom. Vo všetkých štúdiách mali pacienti liečení silodozínom výraznejšie zníženie ako plniacich (iritačných), tak aj vyprázdňovacích (obštrukčných) príznakov BHP v porovnaní s placebo, ako bolo stanovené po 12 týždňoch liečby. Údaje pozorované u populácií všetkých randomizovaných pacientov (*Intent-to-treat*) v jednotlivých štúdiách sú uvedené nižšie:

| Štúdia | Liečebná skupina | Počet pacientov | Celkové skóre podľa IPSS       |                                          |                                  | Iritačné príznaky podľa IPSS             |                                  | Obštrukčné príznaky podľa IPSS           |                                  |
|--------|------------------|-----------------|--------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
|        |                  |                 | Počiatočná hodnota ( $\pm$ SD) | Zmena v porovnaní s počiatočnou hodnotou | Rozdiel (95 % IS) oproti placebo | Zmena v porovnaní s počiatočnou hodnotou | Rozdiel (95 % IS) oproti placebo | Zmena v porovnaní s počiatočnou hodnotou | Rozdiel (95 % IS) oproti placebo |
| US-1   | Silodozín        | 233             | 22 $\pm$ 5                     | -6,5                                     | -2,8*                            | -2,3                                     | -0,9*                            | -4,2                                     | -1,9*                            |
|        | Placebo          | 228             | 21 $\pm$ 5                     | -3,6                                     | (-3,9,-1,7)                      | -1,4                                     | (-1,4,-0,4)                      | -2,2                                     | (-2,6,-1,2)                      |
| US-2   | Silodozín        | 233             | 21 $\pm$ 5                     | -6,3                                     | -2,9*                            | -2,4                                     | -1,0*                            | -3,9                                     | -1,8*                            |
|        | Placebo          | 229             | 21 $\pm$ 5                     | -3,4                                     | (-4,0,-1,8)                      | -1,3                                     | (-1,5,-0,6)                      | -2,1                                     | (-2,5,-1,1)                      |
| Európa | Silodozín        | 371             | 19 $\pm$ 4                     | -7,0                                     | -2,3*                            | -2,5                                     | -0,7°                            | -4,5                                     | -1,7*                            |
|        | Tamsulozín       | 376             | 19 $\pm$ 4                     | -6,7                                     | (-3,2,-1,4)                      | -2,4                                     | (-1,1,-0,2)                      | -4,2                                     | (-2,2,-1,1)                      |
|        |                  |                 |                                |                                          | -2,0*                            |                                          | -0,6°                            |                                          | -1,4*                            |
|        |                  |                 |                                |                                          | (-2,9,-1,1)                      |                                          | (-1,1,-0,2)                      |                                          | (-2,0,-0,8)                      |

|  |         |     |        |      |  |      |  |      |  |
|--|---------|-----|--------|------|--|------|--|------|--|
|  | Placebo | 185 | 19 ± 4 | -4,7 |  | -1,8 |  | -2,9 |  |
|--|---------|-----|--------|------|--|------|--|------|--|

\*p<0,001 oproti placebo; ° p =0,002 oproti placebo

V aktívne kontrolovanej klinickej štúdií prevedenej v Európe sa 8 mg silodozínu jedenkrát denne nepreukázalo ako menejcenné v porovnaní so 0,4 mg tamsulozínu jedenkrát denne: prispôsobený priemerný rozdiel (95 % IS) v celkovom skóre IPSS medzi liečbami bol u populácie spĺňajúcej podmienky protokolu (*per-protocol*) 0,4 (-0,4 až 1,1). Miera odozvy (t. j. zlepšenie celkového skóre IPSS aspoň o 25 %) bola značne vyššia v skupine liečenej silodozínom (68 %) a tamsulozínom (65 %) v porovnaní s placebom (53 %).

V dlhodobej otvorenej predĺženej fáze týchto kontrolovaných štúdií bol pacientom podávaný silodozín po dobu až 1 roka. Zlepšenie príznakov vyvolané liečbou silodozínom v 12 týždni liečby bolo udržiavané počas 1 roka.

Vo fáze IV klinického skúšania vykonaného v Európe u pacientov s priemerným celkovým vstupným skóre IPSS 18,9 bodu, malo 77,1 % pacientov odozvy na silodozín (posudzované zmenou východiskového stavu v celkovom skóre IPSS aspoň o 25 %). Približne polovica pacientov hlásila zlepšenie najviac obťažujúcich príznakov udávaných na začiatku (tj. nočné močenie, frekvencia močenia, oslabenie prúdu pri močení, nutkanie na močenie, prerušované močenie a neúplné vyprázdňovanie), čo bolo vyhodnotené prostredníctvom ICS – male dotazníka.

V žiadnej klinickej štúdií prevedenej so silodozínom nebolo pozorované významné zníženie krvného tlaku meraného v ľahu.

Silodozín podávaný v dávke 8 mg a 24 mg jedenkrát denne nemal žiadny štatisticky významný účinok na intervaly EKG a srdcovú repolarizáciu primerane k placebo.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so silodozínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s BHP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika silodozínu a jeho hlavných metabolitov boli vyhodnocované u dospelých mužov s BHP alebo bez nej po jednorázovom podaní a po viacnásobných podaniach v rozsahu denných dávok od 0,1 mg do 48 mg. Farmakokinetika silodozínu je lineárna v celom tomto rozsahu dávok. Expozícia hlavnému metabolitu v plazme, silodozín-glukuronidu (KMD-3213G), je v ustálenom stave asi 3-násobne vyššia v porovnaní s východiskovou látkou. Silodozín dosiahne ustálené hladiny po 3 dňoch liečby, respektíve jeho glukuronid po 5 dňoch liečby.

#### Absorpcia

Perorálne podávaný silodozín sa dobre vstrebáva a jeho absorpcia je priamo úmerná dávke. Absolútna biologická dostupnosť je približne 32 %.

*In vitro* štúdiá s bunkami Caco-2 preukázala, že silodozín je substrátom P-glykoproteínu.

Jedlo znižuje hodnotu  $C_{\max}$  o približne 30 %, hodnotu  $t_{\max}$  zvyšuje o približne 1 hodinu a má slabý účinok na AUC.

U zdravých mužov cieľovej vekovej kategórie (n = 16, priemerný vek  $55 \pm 8$  rokov) boli po perorálnom 7-dňovom podávaní dávky 8 mg jedenkrát denne hneď po raňajkách získané tieto farmakokinetické parametre:  $C_{\max}$   $87 \pm 51$  ng/ml (SD),  $t_{\max}$  2,5 hodín (rozsah 1,0 – 3,0), AUC  $433 \pm 286$  ng • h/ml.

#### Distribúcia

Objem distribúcie silodozínu je 0,81 l/kg a na plazmatické proteíny sa viaže na 96,6 %. Do krviniek sa nedistribuuje.

Viazanie silodozín-glukuronidu na proteíny je 91 %.

#### Biotransformácia

Silodozín sa extenzívne metabolizuje glukuronidáciou (UGT2B7), prostredníctvom enzýmov alkohol- a aldehyddehydrogenázy a oxidáciou, hlavne prostredníctvom CYP3A4. Hlavný metabolit v plazme, glukuronidový konjugát silodozínu (KMD-3213G), ktorý sa preukázal byť účinným *in vitro*, má predĺžený polčas (približne 24 hodín) a dosahuje približne štyrikrát vyššie plazmatické koncentrácie ako silodozín. Údaje *in vitro* naznačujú, že silodozín nemá schopnosť inhibovať alebo indukovať enzýmové systémy cytochrómu P450.

#### Eliminácia

Po perorálnom podaní silodozínu označeného  $^{14}\text{C}$  sa po 7 dňoch dostáva približne 33,5 % rádioaktivity do moču a 54,9 % do stolice. Celotelový klírens silodozínu bol približne 0,28 l/h/kg. Silodozín sa vylučuje prevažne vo forme metabolitov, veľmi malé množstvo lieku sa v nezmenenej forme dostáva do moču. Terminálny polčas východiskového lieku a jeho glukuronidu je približne 11 a 18 hodín.

#### Osobitné skupiny

##### Starší ľudia

Expozícia silodozínu a jeho hlavným metabolitom sa vekom významne nemení, a to ani u pacientov vo veku viac ako 75 rokov.

##### Pediatrická populácia

Silodozín nebol u pacientov mladších ako 18 rokov hodnotený.

##### Porucha funkcie pečene

V štúdií s podaním jednej dávky zostala farmakokinetika silodozínu u deviatich pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughove skóre 7 až 9) v porovnaní s deviatimi zdravými dobrovoľníkmi nezmenená. Výsledky tejto štúdie je potrebné interpretovať opatrne, keďže zúčastnení pacienti mali normálne biochemické hodnoty poukazujúce na normálnu metabolickú funkciu a do skupiny pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli zaradení na základe ascites a hepatálnej encefalopatie.

Farmakokinetika silodozínu nebola skúmaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

##### Porucha funkcie obličiek

V štúdií s podaním jednej dávky viedla expozícia silodozínu (neviazanému) u pacientov s ľahkou ( $n = 8$ ) a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $n = 8$ ) v priemere k zvýšeniu hodnôt  $C_{\max}$  (1,6-násobne) a AUC (1,7-násobne) v porovnaní s dobrovoľníkmi s normálnou funkciou obličiek ( $n = 8$ ). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $n = 5$ ) bolo zvýšenie expozície pre hodnotu  $C_{\max}$  2,2-násobné pre hodnotu AUC 3,7-násobné. Zvýšená bola aj expozícia hlavným metabolitom, silodozín-glukuronidu a KMD-3293.

Sledovanie plazmatickej hladiny v klinickej štúdií fázy III preukázalo, že po 4 týždňoch liečby sa hladina celkového silodozínu u pacientov s miernou poruchou funkcie ( $n = 70$ ) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ( $n = 155$ ) nezmenila, kým u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie sa hladina v priemere zdvojnásobila ( $n = 7$ ).

Posúdenie údajov o bezpečnosti u pacientov zúčastnených vo všetkých klinických štúdiách nenaznačuje, že by ľahká porucha funkcie obličiek ( $n = 487$ ) predstavovala počas liečby silodozínom ďalšie bezpečnostné riziko (ako je zvýšenie výskytu závrátov alebo ortostatickej hypotenzie) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ( $n = 955$ ). Preto u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné dávku upraviť. Keďže skúsenosti u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $n = 35$ ) sú obmedzené, odporúča sa nižšia počiatočná dávka 4 mg. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa podávanie silodozínu neodporúča.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, karcinogénneho, mutagénneho a teratogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Účinky na zvieratách (pôsobiace na štítnu žľazu hlodavcov) sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

U samcov potkanov bola pozorovaná znížená fertilita ako následok expozícií, ktoré boli približne dvojnásobkom expozície pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí. Pozorovaný účinok bol zvrtný.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly:

Manitol (E421)

Karboxymetyl škrob A, sodná soľ

Laurylsíran sodný

Mastenec

#### Puzdro kapsuly:

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172) – len pre 4 mg kapsuly

Želatína

Čierny atrament (šlak, čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný) – na viečku kapsuly

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### *Sidarso 4 mg a 8 mg tvrdé kapsuly:*

Blister (PVC//PVDC biela//Alu fólia): 10, 30, 50, 60, 90 alebo 100 tvrdých kapsúl v škatuľke.

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami (PVC//PVDC biela//Alu fólia): 10 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 alebo 100 x 1 tvrdých kapsúl v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovinsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Sidarso 4 mg tvrdé kapsuly: 77/0186/19-S

Sidarso 8 mg tvrdé kapsuly: 77/0187/19-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2019