

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİLODOPİN 4 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet, 4 mg silodosin içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat.....1.80 mg

Mannitol.....132.65 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

No: 3 Opak sarı kapak / Opak sarı gövde sert jelatin kapsül içinde beyaz granül içeren toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Benign prostat hiperplazisinin (BPH) belirti ve semptomlarının tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde 1 kapsül SİLODOPİN 8 mg' dır.

Özel hasta gruplarında, bir kapsül SİLODOPİN 4 mg önerilir ("Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler" bölümüne bakınız).

Uygulama şekli:

Kapsül, tercihen hergün aynı saatte yemekle birlikte alınmalıdır. Kapsül kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir, tercihen 1 bardak suyla bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (CL_{CR} 50 - 80 ml/dak) doz ayarlaması gerekli değildir.

Orta derecede böbrek yetmezliği (CL_{CR} 30 - 50 ml/dak) olan hastalar için başlangıç dozu günlük 4 mg olarak önerilmektedir, hastaların bireysel cevabına bağlı olarak bir haftalık tedaviden sonra doz günde bir defa 8 mg' a yükseltilebilir. Ciddi böbrek yetmezliği (CL_{CR} <30 ml/dak) olan hastalarda kullanımı önerilmez (bölüm 4.4 ve 5.2'ye bakınız).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif - orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Hiçbir veri olmadığından ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (bölüm 4.4 ve 5.2'ye bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk ve ergenlerde SİLODOPİN kullanımı için uygun bir endikasyon bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bölüm 5.2'ye bakınız).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**İntraoperatif gevşek iris sendromu (IFIS)**

Katarakt ameliyatı sırasında α_1 - blokörler kullanan ya da daha önce α_1 - blokörlerle tedavi edilmiş olan bazı hastalarda IFIS (küçük pupil sendromunun bir çeşidi) gözlenmiştir. Bu da ameliyat sırasında prosedüre bağlı komplikasyonların artmasına sebep olabilir.

Katarakt ameliyatı kararlaştırılmış olan hastalarda SİLODOPİN tedavisine başlanması önerilmez. Katarakt ameliyatından 1-2 hafta önce α_1 -blokör tedavisinin kesilmesi önerilir ancak katarakt ameliyatından önce tedavinin kesilme süresi ve yararı henüz kanıtlanmamıştır.

Ameliyat öncesi yapılan değerlendirme sırasında, göz operatorleri, ameliyat sırasında IFIS'i tedavi etmek için uygun tedbirlerin alındığından emin olmak adına katarakt ameliyatı olacak hastaların SİLODOPİN ile tedavi edilip edilmediğini dikkate almalıdır.

Ortostatik etkiler

Silodosin ile olan ortostatik etkilerin insidansı çok düşüktür. Ancak, bazı hastalarda kan basıncında düşüş meydana gelebilir, bu da nadir vakalarda senkopa neden olur. Ortostatik hipotansiyonun ilk belirtilerinde (postural baş donmesi gibi), semptomlar kaybolana kadar hasta oturmalı ya da yatmalıdır. Ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda SİLODOPİN ile tedavi önerilmez.

Renal yetmezlik

Ciddi böbrek yetmezliği ($CL_{CR} < 30$ ml/dak) olan hastalarda SİLODOPİN kullanımı önerilmemektedir (bölüm 4.2 ve 5.2'ye bakınız).

Hepatik yetmezlik

Ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda hiçbir veri olmadığından, bu hastalarda SİLODOPİN kullanımı önerilmemektedir (bölüm 4.2 ve 5.2'ye bakınız).

Prostat kanseri

BPH ve prostat kanseri aynı semptomları gösterebildiğinden ve birlikte var olabildiğinden, SİLODOPİN'le tedaviye başlamadan önce BPH olduğu düşünülen hastaların prostat kanseri olup olmadıkları incelenmelidir. Tedaviden önce ve tedaviden sonra düzenli aralıklarla dijital rektal muayene ve eğer gerekirse, prostat spesifik antijenin (PSA) saptanması yapılmalıdır.

SİLODOPİN ile tedavi, erkek üremesini geçici olarak etkileyebilecek, orgazm sırasında olan sperm miktarının azalmasına neden olabilir. Bu etki SİLODOPİN'in kullanımının durdurulmasıyla ortadan kalkar (bölüm 4.8'e bakınız).

SİLODOPİN her dozunda 132.65 mg mannitol içerir. Mannitolün hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

SİLODOPİN her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasmada 'sodyum içermez' olarak kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Silodosin başta CYP3A4 olmak üzere alkol dehidrojenaz ve UGT2B7 aracılığıyla geniş ölçüde metabolize olur. Silodosin ayrıca P-glikoprotein için bir substrattır. Bu enzim ve taşıyıcılarını inhibe eden (ör.ketokonazol, itrakonazol, ritonavir veya siklosporin) ya da indükleyen (ör. rifampisin, barbiruratlar, karbamazepin, fenitoin) maddeler silodosin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarını etkileyebilir.

Alfa-blokörler

Silodosinin diğer α -adrenoseptor antagonistleriyle birlikte güvenli kullanımıyla ilgili yeterli bilgi yoktur. Sonuç olarak diğer α -adrenoseptor antagonistleriyle birlikte kullanımı önerilmemektedir.

CYP3A4 inhibitörleri

Bir etkileşim çalışmasında, güçlü bir CYP3A4 inhibitörüyle (ketokonazol 400 mg) eş zamanlı uygulanmasıyla, maksimum silodosin plazma konsantrasyonlarında 3.7 katlık bir artış ve silodosin maruziyetinde (ör: AUC) 3.1 katlık bir artış gözlemlenmiştir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (ketokonazol, itrakonazol ya da ritonavir gibi) birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Silodosin diltiazem gibi orta derecede etkili CYP3A4 inhibitörleriyle eş zamanlı kullanıldığında, silodosinin AUC'sinde yaklaşık olarak % 30'luk bir artış gözlenmiştir ancak C_{max} ve yarı ömrü etkilenmemiştir. Bu değişiklik klinik olarak önemli değildir ve doz ayarlaması gerektirmez.

PDE - 5 inhibitörleri

En az farmakodinamik etkileşimler, silodosin ve maksimum doz sildenafil ya da tadalafil arasında gözlenmiştir. Silodosin alan 45-78 yaş arasındaki 24 denekte yapılan plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, silodosinin 100 mg sildenafil ya da 20 mg tadalafil ile eş zamanlı uygulanması ortostatik testlerle değerlendirilmiş (ayakta olmaya karşı yatay pozisyonda) ve sistolik ya da diyastolik kan basıncında klinik bakımdan anlamlı düşümlere neden olmamıştır. 65 yaşın üstündeki deneklerde, çeşitli zaman noktalarında 5 ve 15 mmHg (sistolik) ve 0 ve 10 mmHg (diyastolik) arasında ortalama düşümler vardır. Pozitif ortostatik testler, birlikte uygulama sırasında yalnızca biraz daha yaygın olmuştur ancak hiçbir semptomatik ortostatik etki ya da baş dönmesi meydana gelmemiştir. Bununla beraber PDE - 5 inhibitörleri ile birlikte silodosin kullanan hastalar muhtemel advers reaksiyonlar için izlenmelidir.

Antihipertansifler

Klinik çalışma programında pek çok hasta ortostatik hipotansiyon insidansında yükselme yaşanmadan aynı anda antihipertansif tedavi görmüştür (pek çok ajan renin anjiyotensin sistemine, beta blokörlere, kalsiyum antagonistlerine ve diüretiklere etki eder). Buna rağmen antihipertansiflerle kullanılmaya başlarken dikkat edilmeli ve muhtemel advers etkiler için hastalar gözlenmelidir.

Digoksin

P-glikoproteininin bir substratı olan digoksinin kararlı durum seviyeleri, günde bir defa 8 mg silodosinle eş zamanlı kullanımıyla önemli bir biçimde etkilenmemektedir. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SİLODOPİN yalnızca erkek hastalara yönelik olduğu için geçerli değildir.

Gebelik ve Laktasyon

SİLODOPİN yalnızca erkek hastalara yönelik olduğu için geçerli değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik çalışmalarda, silodosinin farmakodinamik özellikleri nedeniyle silodosinle tedavi sırasında azalmış ya da spermin hiç olmadığı ejakülasyonun ortaya çıktığı gözlenmiştir (bölüm 4.8'e bakınız). Tedaviye başlanmadan önce, hasta erkek fertilitasını geçici olarak etkileyecek bu etkinin meydana gelebileceğiyle ilgili bilgilendirilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SİLODOPİN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine hafif ya da orta derecede etkisi vardır. Hastalar postural hipotansiyona bağlı semptomların (baş dönmesi gibi) meydana gelme olasılığı ile ilgili bilgilendirilmelidir ve SİLODOPİN'in kendilerini nasıl etkileyeceğini anlayana kadar araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Dört çift kör kontrollü faz II-III klinik çalışmada (günde bir defa 8 mg silodosin alan 931 hasta ve plasebo alan 733 hasta ile) ve iki uzun dönem açık etiketli uzatma faz çalışmasında silodosinin güvenilirliği değerlendirilmiştir. Toplamda en az 6 ay maruz kalan 961 hasta ve bir yıl maruz kalan 384 hasta dahil olmak üzere 1581 hasta günde bir kez 8 mg dozunda silodosin almıştır.

Plasebo kontrollü klinik denemelerde ve uzun süre kullanımı boyunca silodosin ile ilgili en sık rapor edilen advers reaksiyonlar %23 sıklıkla retrograd ejakülasyon ve anejakülasyon (ejakülasyon hacmi azalmış ya da yoktur) gibi ejakülator bozukluklardı. Bu, erkek fertilitasını geçici olarak etkileyebilir. İlacın kesilmesinden sonra birkaç gün içinde eski haline geri döner (bölüm 4.4'e bakınız).

Aşağıda bütün klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası alınan deneyimlerle dünyada rapor edilen advers etkiler MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık sıralamalarına göre listelenmiştir. Advers etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Yüzde şişme, şiş dil ve faringeal ödem içeren alerjik tipte reaksiyonlar¹

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Libido azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Seyrek: Senkop, Bilinç kaybı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi¹

Seyrek: Palpitasyon¹

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon¹

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Nazal konjesyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare

Yaygın olmayan: Bulantı, ağız kuruluğu

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Anormal karaciğer fonksiyon testleri¹

Deri ve subkütan doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt döküntüsü¹, kaşıntı¹, ürtiker¹, ilaç erüpsiyonu¹

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Retrograd ejakulasyon ve anejakülasyonu içeren ejakülatör bozukluklar

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Bilinmiyor: İntraoperatif gevşek iris sendromu

¹ Tüm dünyada pazarlama sonrası spontan raporlanan advers reaksiyonlar (sıklıklar faz I-IV klinik çalışmalarda ve girişimsel olmayan çalışmalarda raporlanan olaylardan hesaplanmıştır).

Seçili advers reaksiyonların açıklanması

Ortostatik hipotansiyon: Plasebo kontrollü klinik denemelerde ortostatik hipotansiyon insidansı silodosinle % 1.2 ve plaseboyla % 1' dir. Ortostatik hipotansiyon zaman zaman senkopa neden olabilir (bölüm 4.4' e bakınız).

İntraoperatif gevşek iris sendromu (IFIS): Katarakt ameliyatları boyunca IFIS rapor edilmiştir (bölüm 4.4' e bakınız).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr;
e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Silodosin sağlıklı erkek bireylerde 48 mg/gün'e kadar olan dozlarda değerlendirilmiştir. Doz sınırlayıcı advers reaksiyon postural hipertansiyondur. Eğer ağızdan yeni alınmışsa kusturma veya midenin boşaltılması düşünülebilir. SİLODOPİN'in yüksek dozu hipotansiyona neden olabilir, kardiyovasküler destek sağlanmalıdır. Silodosin yüksek oranda (% 96.6) proteine bağlı olduğundan diyalizin büyük bir yararının olması mümkün değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Ürolojikler, alfa-adrenoreseptör antagonistleri

ATC kodu: G04CA04

Etki mekanizması:

Silodosin öncelikli olarak insan prostatı, mesane tabanı, mesane boynu, prostatik kapsül ve prostatik üretrada bulunan α_{1A} -adrenoreseptörü için çok seçicidir. Bu α_{1A} -adrenoreseptörlerin blokajı bu dokulardaki düz kasların gevşemesine neden olur, böylece detrusor düz kas kontraktilesi etkilenmeden mesane çıkış direnci azalır. Bu da selim prostat hiperplazisi (BPH) ile ilgili olan storaj (iritatif) ve boşaltma (obstüriktif) semptomlarının (Alt üriner sistem semptomları) her ikisinin de iyileşmesine sebep olur.

Silodosin öncelikli olarak kardiyovasküler sistemde yer alan α_{1B} -adrenoreseptörleri için büyük oranda düşük afiniteye sahiptir. *İn - vitro* çalışmalarda silodosinin $\alpha_{1A} : \alpha_{1B}$ bağlanma oranı (162:1) çok yüksek olarak açıklanmıştır.

Klinik çalışmalar:

Günde 1 kez 4 veya 8 mg silodosinle yapılan faz II doz bulma, çift kör ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, Amerikan Üroloji Derneği (AUA) semptom indeks skorunda plasebo (-4.0 ± 5.5 , n=83) ile karşılaştırıldığında silodosin 8 mg (-6.8 ± 5.8 , n=90; p = 0.0018) ve silodosin 4 mg (-5.7 ± 5.5 , n=88; p=0.0355) ile büyük iyileşme gözlenmiştir.

Orta - ciddi BPH (Uluslar arası Prostat Semptom Skoru, IPSS, taban değeri ≥ 13) semptomları olan 800' den fazla hasta Amerika' da yapılan faz III plasebo kontrollü klinik denemelerde ve Avrupa' da yapılan bir plasebo ve aktif kontrollü klinik denemede günde bir kere 8 mg silodosin almıştır. Bütün çalışmalarda, 4 haftalık plasebo tedavisiz faz sırasında plaseboya yanıt vermeyen hastalar çalışma tedavisini almak için randomize edilmiştir. Silodosinle tedavi edilen hastalarda yapılan bütün çalışmalarda BPH' in storaj (iritatif) ve boşaltma (obstüriktif) semptomlarının her ikisinde de plaseboyla karşılaştırıldığında büyük bir düşüş olmuştur. (12 haftalık tedaviden sonra değerlendirilmiştir). Her denemenin ITT popülasyonunda gözlenen verileri aşağıda gösterilmiştir:

| Çalışma | Tedavi kolu | Hasta Sayısı | IPSS Total Skoru | | | IPSS İritatif Semptomları | | IPSS Obstriktif Semptomları | |
|---------|-------------|--------------|------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | | | Taban değeri | Tabandan değişim | Plaseboya karşı fark (%95 CI) | Tabandan değişim | Plaseboya karşı fark (%95 CI) | Tabandan değişim | Plaseboya karşı fark (%95 CI) |
| ABD-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) |
| | Plasebo | 228 | 21±5 | -3.6 | | -1.4 | | -2.2 | |
| ABD-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) |
| | Plasebo | 229 | 21±5 | -3.4 | | -1.3 | | -2.1 | |
| Avrupa | 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) |
| | Plasebo | 185 | 19±4 | -4.7 | | -1.8 | | -2.9 | |

*Plaseboya karşı p<0.001; °Plaseboya karşı p=0 .002

Avrupa'da yapılan aktif kontrollü klinik çalışmada, günde bir kere 8 mg alınan silodosin günde bir kere alınan 0.4 mg tamsulosine göre non inferiordur: per - protocol popülasyonlarında tedaviler arasında IPSS Toplam Skor'da ayarlanmış ortalama fark (% 95 CI) 0.4' tür (- 0.4 ile 1.1 arası). Yanıt verme oranı (yani, IPSS total skorunda en az %25'lik bir gelişme) plaseboya (% 53) karşılaştırıldığında silodosin (% 68) ve tamsulosin grubunda (% 65) anlamlı olarak yüksektir.

Bir yıla kadar silodosin alan hastalarda yapılan kontrollü çalışmaların uzun süreli açık etiketli ek fazında, silodosinle 12 haftalık tedaviyle indüklenen semptom iyileşmesi yaklaşık 1 yıl sürmüştür.

Avrupa'da gerçekleştirilen bir faz IV klinik çalışmada, başlangıç ortalama IPSS total skorları 18.9 olan hastaların %77.1'i silodosine cevap vermiştir (IPSS total skorunda en az %25'lik bir gelişme ile değerlendirilmiştir). Hastaların yaklaşık yarısı ICS-erkek hasta anketi ile değerlendirildiğinde, başlangıçta şikayetçi oldukları en rahatsız edici semptomlarda (ör.noktüri, sık idrara çıkma, idrar akımında azalma, sıkışma hissi, terminal damlama, mesaneyi tam boşaltamama hissi) iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir.

Silodosinle yürütülen bütün klinik çalışmalarda sırt üstü pozisyondaki kan basıncında anlamlı bir düşme gözlenmemiştir.

Günlük 8 mg ve 24 mg silodosinin plaseboya karşılaştırıldığında EKG aralıkları ve kardiyak repolarizasyonu üstünde istatistiksel olarak büyük etkisi yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, BPH'da pediyatrik popülasyonların tüm alt kümelerinde silodosin ile yapılan çalışma sonuçlarını başvurma zorunluluğundan feragat etmiştir (bölüm 4.2 pediyatrik kullanım bilgilerine bakınız).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Silodosin ve ana metabolitlerinin farmakokinetiği BPH'lı ya da BPH'sız yetişkin erkek bireylerde günlük 0.1 mg - 48 mg aralığındaki dozlarda tek ve çoklu uygulanmalarından sonra değerlendirilmiştir. Silodosinin farmakokinetiği bu doz aralığı boyunca doğrusaldır. Kararlı durumda plazmadaki ana metabolite (silodosin glukuronoid (KMD-3213G)), maruziyet ana ilacınınin yaklaşık üç katıdır. Silodosin ve glukuronidi sırasıyla 3 günlük ve 5 günlük tedavi sonrası kararlı duruma ulaşır.

Emilim:

Oral olarak uygulanan silodosin iyi absorbe edilir ve absorpsiyon doz orantılıdır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık % 32'dir.

Caco-2 hücreleriyle yapılan bir *in vitro* çalışma, silodosinin P-glikoprotein için bir substrat olduğunu göstermiştir.

Yiyecekler C_{max} 'ı yaklaşık % 30 azaltır, t_{max} 'ı yaklaşık 1 saat yükseltir ve AUC'de küçük bir etkisi vardır.

Hedef yaşta sağlıklı erkek bireylerde (n = 16, ortalama yaş 55±8) 7 gün boyunca, günde 1 defa kahvaltıdan hemen sonra yapılan 8 mg'lık oral uygulama sonrası aşağıdaki farmakokinetik parametreleri elde edilmiştir:

C_{max} 87±51 mg/ml (sd), t_{max} 2.5 saat (1.0 - 3.0 arasında), AUC 433±286 ng • h/ml, yarılanma ömrü 11 saat (7 - 17 arasında).

Dağılım:

Silodosin 0.81 l/kg dağılım hacmine sahiptir ve plazma proteinlerine % 96.6 oranında bağlanır. Kan hücrelerine geçmez.

Silodosin glukuronidin proteine bağlanma oranı %91'dir.

Biyotransformasyon:

Silodosin glukuronidasyon (UGT2B7), alkol, aldehit dehidrojenaz ve oksidatif yollarla (başta CYP3A4) geniş çapta metabolizasyona uğrar. *In vitro* aktif halde olduğu gösterilen, plazmadaki ana metabolit olan silodosinin glukuronid konjugatının (KMD-3213G) uzamış bir yarılanma ömrü vardır (ortalama olarak 24 saat) ve silodosinin plazma konsantrasyonundan ortalama olarak dört kat daha yükseğe erişir.

In vitro veriler, silodosinin sitokrom P450 enzim sistemini inhibe etme ya da indüklemeye potansiyeline sahip olmadığını göstermiştir.

Eliminasyon:

¹⁴C-etiketli silodosin uygulanmasını takiben, 7 gün sonra radyoaktivitenin geri kazanımı idrarda yaklaşık olarak % 33.5 ve feçeste % 54.9'dur. Silodosinin vücut klerensi yaklaşık 0.28 l/h/kg'dır. Silodosin başlıca metabolitleri halinde atılır, değişmemiş ilaç çok düşük miktarda idrarda bulunur.

Ana ilacın ve glukuronidinin terminal yarılanma ömrü sırasıyla yaklaşık 11 ve 18 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Silodosin ve ana metabolitlerinin farmakokinetiği, günde 0.1 mg'dan 48 mg'a kadar doz aralığında tek ya da çoklu uygulamalardan sonra selim prostat hiperplazili olan ya da olmayan yetişkin erkek deneklerde değerlendirilmiştir. Silodosinin farmakokinetiği bu doz aralığında doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Tek dozlu bir çalışmada silodosinin farmakokinetiği dokuz sağlıklı denekle karşılaştırıldığında orta derecede karaciğer yetmezliği (Child - Pugh skorları 7 - 9 arası) olan dokuz hastada değişmemiştir. Kayıtlı hastaların normal biyokimyasal değerleri olduğundan ve normal metabolik fonksiyon gösterdiklerinden bu çalışmanın sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır ve asit ve hepatik ensefalopatiye dayanarak orta derece karaciğer yetmezliğine sahip gibi sınıflandırılmışlardır.

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda silodosinin farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Hafif (n=8) ve orta derece (n=8) böbrek yetmezliği olan bireylerde silodosine (serbest) maruz kalınan bir tek doz çalışmasında, normal böbrek fonksiyonu (n=8) olan bireylere göre, ortalama olarak, C_{max} (1.6 kat) ve AUC (1.7 kat) artışla sonuçlanmıştır. Ciddi böbrek yetmezliği olan bireylerde (n=5) maruz kalmadaki artış C_{max} için 2.2 ve AUC için 3.7 kattır. Ana metabolitlere (silodosin glukuronit ve KMD3293) maruz kalma artmıştır. Bir faz III klinik çalışmasında plazma seviyesinin takibi, normal böbrek fonksiyonu (n=155) olan hastalarla karşılaştırıldığında, hafif böbrek yetmezliği (n=70) olan hastalarda tedavinin dördüncü haftasından sonra total silodosin seviyesinin değişmediğini göstermiştir. Orta derecede böbrek yetmezliği (n=7) olan hastalarda ortalama total silodosin seviyeleri ikiye katlanmıştır.

Bütün klinik çalışmalara kayıt olan hastaların güvenlik verilerinin incelenmesi, silodosinle tedavi sırasında böbrek fonksiyonu normal (n=955) olan hastalarla kıyaslandığında (n=487) hafif böbrek yetmezliğinin ek güvenlik riski (örneğin baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyonda artış) ortaya çıkarmadığını göstermektedir. Buna bağlı olarak hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta derecede böbrek yetmezliği (n=35) olan hastalarla yalnızca sınırlı sayıda deney yapıldığından 4 mg'lık düşük bir başlangıç dozu önerilir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda SİLODOPİN uygulanması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon

Silodosine ve ana metabolitlerine maruz kalma, deneklerin yaşı 75'ten fazla olsa bile, yaşla büyük oranda değişmez.

Pediyatrik popülasyon

Silodosin 18 yaşın altındaki hastalarda değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler insanlar için, güvenilirlik farmakolojisi, karsinojenik, mutajenik ve teratojenik potansiyelin konvansiyonel çalışmalarına dayanan hiçbir özel tehlike göstermemektedir. Hayvanlardaki etkiler (kemirgenlerde tiroit bezinin etkilenmesi) yalnızca insanların maruz kalacağı düzeyden yeterince fazla olduğu düşünülen maruziyetlerde gözlenmiştir. Bu maruziyet, klinik kullanıma uygun değildir.

Erkek sıçanlarda, insanlarda kullanım için önerilen maksimum dozun yaklaşık iki katı maruziyette, azalmış fertilitate gözlenmiştir. Bu gözlenen etki geri dönüşümlüdür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Prejelatinize Mısır Nişastası
Povidon K30
Sodyum Stearil Fumarat

Kapsül Bileşimi:

Kapak

Jelatin.....%100(qsp)
Titanyum Dioksit.....% 1.0000
Sarı Demiroksit.....% 0.2000

Gövde

Jelatin.....%100(qsp)
Titanyum Dioksit.....% 1.0000
Sarı Demiroksit.....% 0.2000

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Beyaz Opak PVC/PE/PVDC-Alüminyum Blister

30 kapsüllük ambalajlarda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
Ümraniye 34768 İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

2017 / 568

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.08.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ