

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Силодозин МСН 4 mg твърди капсули
Силодозин МСН 8 mg твърди капсули

Silodosin MSN 4 mg hard capsules
Silodosin MSN 8 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20213214/15
Разрешение №	B61/MK/MP-55489-5
Одобрение №	27.07.2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Силодозин МСН 4 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg силодозин (*silodosin*).

Силодозин МСН 8 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 8 mg силодозин (*silodosin*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Силодозин МСН 4 mg твърди капсули. Твърди желатинови капсули размер „3” с бяло непрозрачно тяло с черен надпис „4 mg” и бяло непрозрачно капаче с черен надпис „М”, пълни с бял до почти бял прах

Силодозин МСН 8 mg твърди капсули. Твърди желатинови капсули размер „1” с бяло непрозрачно тяло с черен надпис „8 mg” и бяло непрозрачно капаче с черен надпис „М”, пълни с бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на признаците и симптомите на бенигна хиперплазия на простатата (БХП) при възрастни мъже.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е една капсула Силодозин МСН 8 mg дневно. За специални популации пациенти се препоръчва една капсула Силодозин МСН 4 mg дневно (вж. по-долу).

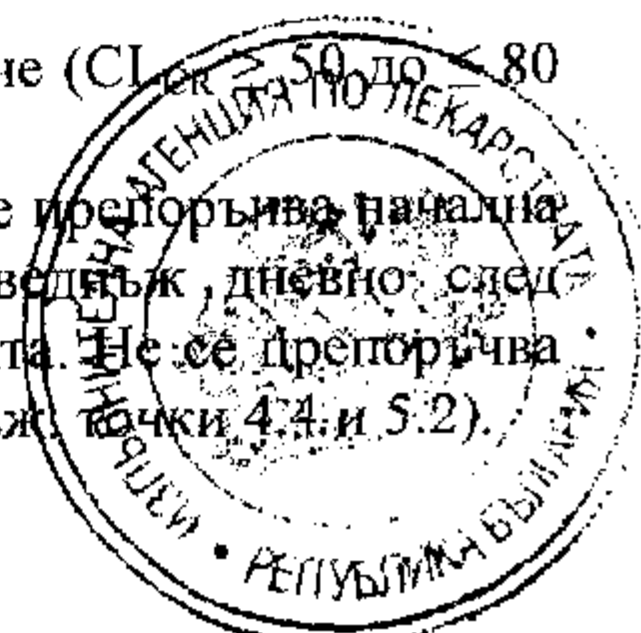
Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречноувреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане ($CL_{CR} \geq 50$ до < 80 ml/min).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($CL_{CR} \geq 30$ до < 50 ml/min) се препоръчва начална доза от 4 mg веднъж дневно, която може да се увеличи до 8 mg веднъж дневно след едноседмично лечение, в зависимост от индивидуалния отговор на пациента. Не се препоръчва употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (вж. точки 4.4 и 5.2).



Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Не се препоръчва употребата при пациенти с тежко чернодробно увреждане поради липса на данни от такива пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Силодозин МСН в педиатричната популация за показанието бенигна хиперплазия на простатата (БХП).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Капсулата трябва да се приема с храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Капсулата не трябва да се разчупва или да се дъвче, а да се глътне цяла, за предпочитане с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Интраоперативен флопи ирис синдром (ИФИС)

ИФИС (вариант на синдрома на малката зеница) е наблюдаван по време на операция на катаракта при някои пациенти на лечение с α_1 -блокери или лекувани преди това с α_1 -блокери. Това може да доведе до увеличаване на свързаните с процедурата усложнения по време на операцията. Не се препоръчва започване на терапия със силодозин при пациенти с планирана операция на катаракта. Препоръчва се преустановяване на лечението с α_1 -блокери 1-2 седмици преди операция на катаракта, но все още не са определени ползата и продължителността на преустановяване на терапията преди операция на катаракта.

По време на предоперативната оценка очните хирурзи и офталмологичните сипи трябва да вземат под внимание дали планираните за операция на катаракта пациенти се лекуват или са били лекувани със силодозин, за да се осигури вземането на подходящи мерки за овладяване на ИФИС по време на операцията.

Ортостатични ефекти

Честотата на свързаните със силодозин ортостатични ефекти е много ниска. Възможно е обаче, при отделни пациенти да се появи спад на кръвното налягане, което в редки случаи да доведе до синкоп. При първите признаци на ортостатична хипотония (като замаяност според положението на тялото) пациентът трябва да седне или легне до отминаване на симптомите. Не се препоръчва лечение със силодозин при пациенти с ортостатична хипотония.

Бъбречно увреждане

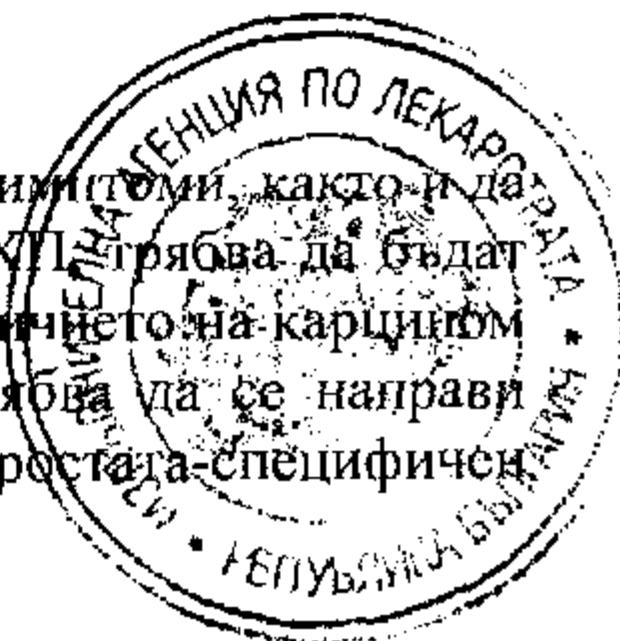
Не се препоръчва употребата на силодозин при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва употребата на силодозин при пациенти с тежко чернодробно увреждане поради липса на данни при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Карцином на простатата

Тъй като БХП и карцином на простатата може да се проявят с едни и същи симптоми, както и да съществуват едновременно, пациентите, за които се предполага, че имат БХП, трябва да бъдат прегледани преди започване на терапия със силодозин за изключване на наличието на карцином на простатата. Преди започване на лечението и периодически след това трябва да се направи дигитално ректално изследване и ако е необходимо – определяне на простатаспецифичен



антиген (prostate specific antigen, PSA).

Лечението със силодозин води до намаляване на отделяната по време на оргазъм сперма, което може да засегне временно мъжкия фертилитет. Този ефект отминава след преустановяване на приема на силодозин (вж. точка 4.8).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Силодозин се метаболизира екстензивно, основно чрез CYP3A4, алкохолдехидрогеназа и UGT2B7. Силодозин също така е субстрат на Р-гликопротеина. Вещества, които инхибират (като кетоназол, итраконазол, ритонавир или циклоспорин) или индуцират (като рифампицин, барбитурати, карбамазепин, фенитоин) тези ензими и транспортни молекули, може да повлияят плазмените концентрации на силодозин и на активния му метаболит.

Алфа-блокери

Информацията относно безопасната употреба на силодозин заедно с други α -адренорецепторни антагонисти е недостатъчна. Следователно не се препоръчва съпътстваща употреба на други α -адренорецепторни антагонисти.

Инхибитори на CYP3A4

При едно проучване на взаимодействията са наблюдавани 3,7-кратно повишаване на максималната плазмена концентрация на силодозин и 3,1-кратно повишаване на експозицията на силодозин (т.е. AUC) при едновременно приложение със силен инхибитор на CYP3A4 (кетоназол 400 mg). Не се препоръчва съпътстваща употреба със силни инхибитори на CYP3A4 (като кетоназол, итраконазол, ритонавир или циклоспорин).

При едновременно приложение на силодозин с умерен инхибитор на CYP3A4 като дилтиазем с наблюдавано повишаване на AUC на силодозин с приблизително 30%, но C_{max} и времето на полуживот са останали непроменени. Тази промяна няма клинично значение и не налага коригиране на дозата.

Инхибитори на PDE5

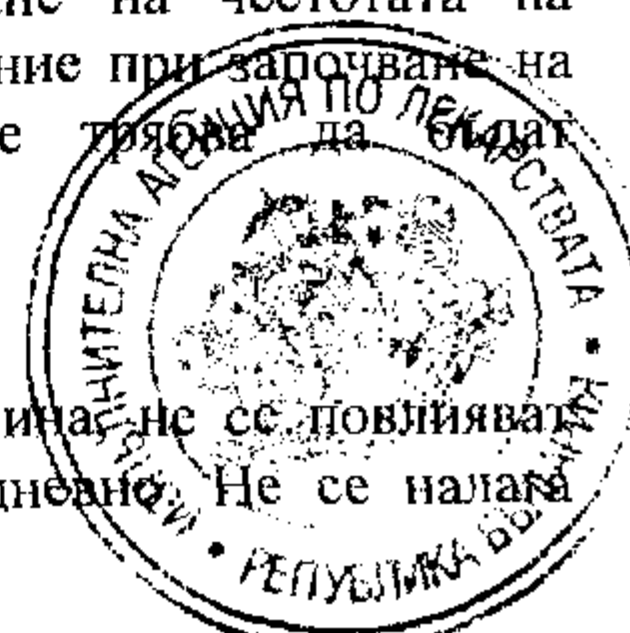
Наблюдавани са минимални фармакодинамични взаимодействия между силодозин и максималните дози силденафил или тадалафил. При едно плацебо-контролирано проучване при 24 пациенти на възраст 45-78 години, приемащи силодозин, едновременното приложение на силденафил 100 mg или тадалафил 20 mg не е предизвикало клинично значимо средно понижаване на систолното или диастолното кръвно налягане, оценено чрез ортостатичен тест (изправено спрямо легнало положение). При пациентите на възраст над 65 години средните стойности на понижаването в различни времеви моменти е било между 5 и 15 mmHg (сistolно) и 0 и 10 mmHg (диастолно). Положителните ортостатични тестове са били само малко по-чести по време на едновременно приложение; не е наблюдавана обаче симптоматична ортостаза или замаяност. Пациентите, приемащи инхибитори на PDE5 съпътстващо със силодозин, трябва да бъдат проследявани за възможни нежелани лекарствени реакции.

Антихипертензивни средства

В рамките на клиничните проучвания много пациенти имат и съпътстваща антихипертензивна терапия (предимно средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, бета-блокери, калциеви антагонисти и диуретици) и не е наблюдавано повишаване на честотата на ортостатичната хипотония. Въпреки това е необходимо повишено внимание при започване на съпътстваща употреба с антихипертензивни средства и пациентите трябва да бъдат проследявани за възможни нежелани лекарствени реакции.

Дигоксин

Нивата на дигоксин в стационарно състояние, субстрат на Р-гликопротеина, не се повлияват значимо при едновременно приложение със силодозин 8 mg веднъж дневно. Не се налага



коригиране на дозата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност и кърмене

Неприложимо, тъй като силодозин е предназначен само за пациенти от мъжки пол.

Фертилитет

При клиничните проучвания е наблюдавано достигане до еякулация с намалено или липсващо отделяне на сперма по време на лечение със силодозин (вж. точка 4.8) поради фармакодинамичните свойства на силодозин. Преди започване на лечение, пациентът трябва да бъде информиран, че е възможна появата на този ефект, засягащ временно мъжкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Силодозин MCH повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите обаче трябва да бъдат информирани относно възможната поява на симптоми, свързани с постурална хипотония (напр. замаяност) и трябва да бъдат предупредени да внимават при шофиране или работа с машини, докато разберат как им действа силодозин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на силодозин е проучена при четири двойнослепи контролирани клинични проучвания Фаза II-III (с 931 пациенти, получаващи силодозин 8 mg веднъж дневно и 733 пациенти, получаващи плацебо) и при две дългосрочни отворени разширени проучвания. Общо 1 581 пациенти са получили силодозин в доза 8 mg веднъж дневно, включително 961 пациенти с експозиция за поне 6 месеца и 384 пациенти с експозиция за 1 година.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при употребата на силодозин в рамките на плацебо-контролираните клинични проучвания и при дългосрочна употреба са нарушенията на еякулацията като ретроградна еякулация и липса на еякулация (намален по обем еякулат или липса на такъв), с честота 23%. Това може временно да засегне мъжкия фертилитет. Този ефект е обратим в рамките на няколко дни след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид Нежеланите лекарствени реакции от всички клинични проучвания и от постмаркетинговия опит в световен мащаб, за които има основателна причинно-следствена връзка, са изброени в таблицата по-долу според системно-органните класове по MedDRA и по честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система					Реакции от алергичен тип, включващи оток на лицето, оток на езика и фарингеален оток	

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Психични нарушения			Понижено либидо			
Нарушения на нервната система		Замаяност		Синкоп Загуба на съзнание ¹		
Сърдечни нарушения			Тахикардия ¹	Сърцеби ене ¹		
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Хипотония ¹			
Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения		Назална конгестия				
Стомашно- чревни нарушения		Диария	Гадене Сухота в устата			
Хепатобилиар ни нарушения			Отклонения във функционалн ите чернодробни показатели ¹			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Кожен обрив ¹ , Сърбеж ¹ Уртикария ¹ Лекарствен обрив ¹			
Нарушения на възпроизводит елната система и гърдата	Еякулацио нни нарушения включител но ретро- градна еякулация, липса на еякулация		Еректилна дисфункция			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в результат на интервенции						Интраопе ративен флопи ирис синдром

¹ нежелани лекарствени реакции от спонтанни съобщения от постмаркетинговия опит в световен мащаб (честотите са изчислени от събития, съобщавани при клинични проучвания фаза I-IV и при неинтервенционални проучвания).



Описание на избрани нежелани реакции

Ортостатична хипотония

Честотата на ортостатична хипотония при плацебо-контролирани клинични проучвания е 1,2% при лечение със силодозин и 1,0% с плацебо. Ортостатичната хипотония може понякога да доведе до синкоп (вж. точка 4.4).

Интраоперативен флопи ирис синдром (ИФИС)

Има съобщения за ИФИС по време на операция на катаракта (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

България

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Силодозин е проучван в дози до 48 mg/ден при здрави индивиди от мъжки пол. Нежеланата лекарствена реакция, лимитираща дозата, е постуралната хипотония. Ако лекарството е погълнато скоро, може да се опита предизвикване на повръщане или стомашна промивка. Ако предозирането със силодозин доведе до хипотония, трябва да се осигури поддържане на сърдечно-съдовата циркулация. Малко вероятно е да има значителна полза от диализа, тъй като силодозин се свързва във висока степен (96,6%) с протеините.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, антагонисти на алфа-адренорецепторите, АТС код: G04CA04

Механизъм на действие

Силодозин е високоспецифичен за α_{1A} -адренорецепторите, които са локализирани основно в човешката простата, основата на пикочния мехур, шийката на мехура, простатната капсула и простатната част на уретрата. Блокирането на тези α_{1A} -адренорецептори предизвиква релаксация на гладките мускули в тези структури, което намалява изходното съпротивление на пикочния мехур, без да се променя контрактилитета на гладката мускулатура на детрузора. Това води до подобрене на симптомите на задържане (иритативни) и изпразване (обструктивни) (симптоми от страна на долните пикочни пътища), свързани с бенигнената хиперплазия на простатата. Силодозин има значително по-нисък афинитет към α_{1B} -адренорецепторите, които са локализирани основно в сърдечно-съдовата система. Демонстрирано е *in vitro*, че съотношението на свързване $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ на силодозин (162:1) е изключително високо.



Клинична ефикасност и безопасност

В едно двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване Фаза II за определяне на дозата със силодозин 4 или 8 mg веднъж дневно е наблюдавано по-голямо подобрене в индексния скор на симптомите според Американската урологична асоциация (АУА) със силодозин 8 mg ($-6,8 \pm 5,8$, $n = 90$; $p = 0,0018$) и силодозин 4 mg ($-5,7 \pm 5,5$, $n = 88$; $p = 0,0355$) в сравнение с плацебо ($-4,0 \pm 5,5$, $n = 83$).

Повече от 800 пациенти с умерени до тежки симптоми на БХП (International Prostate Symptom Score, IPSS, изходна стойност ≥ 13) са получавали силодозин 8 mg веднъж дневно в рамките на две плацебо-контролирани клинични проучвания Фаза III, проведени в Съединените американски щати, и едно контролирано с плацебо и с активно вещество клинично проучване, проведено в Европа. При всички проучвания пациентите, които са нямали отговор на лечението с плацебо през 4-седмичната включваща фаза, са рандомизирани да получават проучваното лекарство. При всички проучвания пациентите, лекувани със силодозин, са имали по-голямо намаляване на симптомите на задържане (иритативни) и изпразване (обструктивни) на БХП в сравнение с плацебо, според оценка след 12-седмично лечение. Данните от *Intent-to-treat* популациите от всяко проучване са представени по-долу:

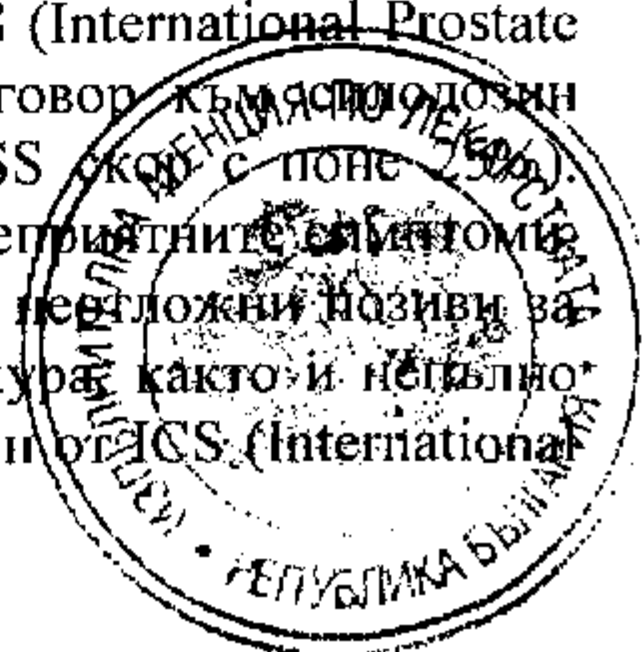
Проучване	Група лечение	Брой пациенти	IPSS Общ скор			IPSS Иритативни симптоми		IPSS Обструктивни симптоми	
			Изходна стойност ($\pm$ CO)	Промяна спрямо изходно ниво	Разлика (95% ДИ) спрямо плацебо	Промяна спрямо изходно ниво	Разлика (95% ДИ) спрямо плацебо	Промяна спрямо изходно ниво	Разлика (95% ДИ) спрямо плацебо
US-1	Силодозин	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)
	Плацебо	228	21 ± 5	-3.6		-1.4		-2.2	
US-2	Силодозин	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)
	Плацебо	229	21 ± 5	-3.4		-1.3		-2.1	
Европа	Силодозин	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)
	Тамсулозин	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)
	Плацебо	185	19 ± 4	-4.7		-1.8		-2.9	

* $p < 0,001$ спрямо плацебо; ° $p = 0,002$ спрямо плацебо

При проведеното в Европа клинично проучване с активно вещество е установено, че силодозин 8 mg веднъж дневно е не по-малко ефикасен от тамсулозин 0,4 mg веднъж дневно: коригираната средна разлика (95% ДИ) за общия IPSS скор между различните лечения в популацията по протокола е 0,4 (-0,4 до 1,1). Честотата на отговор (т.е. подобрието на общия IPSS скор с поне 25%) е значимо по-висока в групата на лечение със силодозин (68%) и групата на лечение с тамсулозин (65%) в сравнение с плацебо (53%).

В групата пациенти от тези контролирани проучвания, които са останали на продължително отворено лечение и са получавали силодозин до 1 година, индуцираното от силодозин подобрене на симптомите през седмица 12 от лечението се е запазило в продължение на 1 година.

В клинично проучване Фаза IV, проведено в Европа, със среден общ IPSS (International Prostate Symptom Score) скор на изходно ниво от 18,9 точки, 77,1% имат отговор към силодозин (изчислен въз основа на промяната спрямо изходно ниво на общия IPSS скор с поне 25%). Приблизително половината от пациентите съобщават подобрене на най-неприятните симптоми налице в началото (напр. ноктурия, учестено уриниране, намалена струя, неплътни позиви за уриниране, отделяне на урина след прекратяване на изпразването на мехур, както и непълно изпразване на мехура), оценени с помощта на въпросник за мъже, създаден от ICS (International Continence Society).



Не е наблюдавано значимо намаляване на кръвното налягане в легнало положение при всички клинични проучвания, проведени със силодозин.

Дози силодозин от 8 mg и 24 mg дневно не са имали статистически значим ефект върху ЕКГ-интервалите или сърдечната реполяризация в сравнение с плацебо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Силодозин МСН във всички подгрупи на педиатричната популация при БХП (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на силодозин и основните му метаболити е проучена при възрастни мъже със и без БХП след еднократно и многократно приложение на дози в интервала от 0,1 mg до 48 mg на ден. Фармакокинетиката на силодозин е линейна в рамките на този дозов интервал. Експозицията на основния метаболит в плазмата – силодозин глюкуронид (KMD-3213G), в стационарно състояние е приблизително 3-кратно по-висока от тази на изходното вещество. Силодозин и неговият глюкуронид достигат стационарно състояние съответно след 3 дни и 5 дни лечение.

Абсорбция

Приложен перорално, силодозин се абсорбира добре и абсорбцията е пропорционална на дозата. Абсолютната бионаличност е приблизително 32%.

Едно *in vitro* проучване с клетки Caco-2 показва, че силодозин представлява субстрат за Р-гликопротеина. Храната намалява C_{max} с приблизително 30%, повишава t_{max} с приблизително 1 час и има слаб ефект върху AUC.

След прием на 8 mg веднъж дневно непосредствено след закуска в продължение на 7 дни са получени следните фармакокинетични параметри при здрави индивиди от мъжки пол в целевия възрастов интервал ($n = 16$, средна възраст 55 ± 8 години): C_{max} 87 ± 51 ng/ml (CO), t_{max} 2,5 часа (интервал 1,0-3,0), AUC 433 ± 286 ng • h/ml.

Разпределение

Силодозин има обем на разпределение от 0,81 l/kg и се свързва 96,6% с плазмените протеини. Не се разпределя в кръвните клетки.

Свързването с протеини на силодозин глюкуронид е 91%.

Биотрансформация

Силодозин се метаболизира във висока степен чрез глюкурониране (UGT2B7), алкохолдехидрогеназа и алдехиддехидрогеназа и по оксидативни пътища, основно чрез CYP3A4. Основният метаболит в плазмата – глюкуронидния конюгат на силодозин (KMD-3213G), за който е установено, че е активен *in vitro* има удължено време на полуживот (приблизително 24 часа) и достига плазмени концентрации приблизително четири пъти по-високи от тези на силодозин. *In vitro* данни показват, че силодозин няма потенциал да инхибира или индуцира ензимните системи на цитохром P450.



Елиминиране

След перорално приложение на маркиран с ^{14}C силодозин регистрираната радиоактивност след 7 дни е приблизително 33,5% в урината и 54,9% в изпражненията. Телесният клирънс на силодозин е приблизително 0,28 l/h/kg. Силодозин се екскретира основно под формата на метаболити, много малки количества непроменено лекарство се откриват в урината. Терминалният полуживот на изходното съединение и неговия глюкуронид е съответно приблизително 11 часа и 18 часа.

Специални популации

Старческа възраст

Експозицията на силодозин и основните му метаболити не се променя значимо с възрастта, дори при пациенти на възраст над 75 години.

Педиатрична популация

Силодозин не е проучван при пациенти на възраст под 18 години.

Чернодробно увреждане

При проучване с единична доза фармакокинетиката на силодозин не се променя при девет пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh скор от 7 до 9), в сравнение с девет здрави доброволци. Резултатите от това проучване трябва да се интерпретират внимателно, тъй като включените пациенти са имали нормални стойности на биохимичните показатели, предполагащи нормална метаболитна функция, и са били класифицирани като пациенти с умерено чернодробно увреждане въз основа на наличието на асцит и чернодробна енцефалопатия.

Не е проучена фармакокинетиката на силодозин при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

При едно проучване с единична доза експозицията на силодозин (несвързан) при пациенти с леко ($n = 8$) и с умерено бъбречно увреждане ($n = 8$) води средно до повишаване на $C_{\max}$ (1,6 пъти) и на AUC (1,7 пъти) в сравнение с доброволци с нормална бъбречна функция ($n = 8$). При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($n = 5$) увеличаването на експозицията е 2,2 пъти за $C_{\max}$ и 3,7 пъти за AUC. Също така е повишена експозицията на основните метаболити - силодозин глюкуронид и KMD-3293.

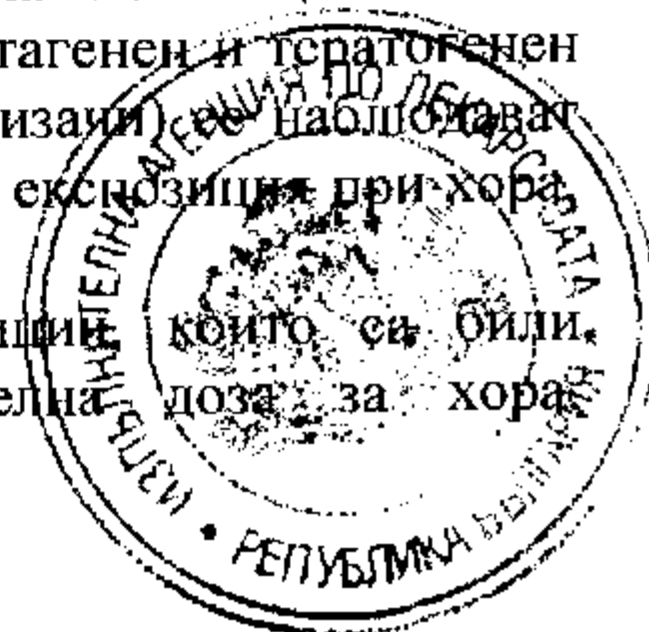
Проследяването на плазмените нива в едно клинично проучване Фаза III показва, че нивата на общия силодозин след 4-седмично лечение не се променят при пациенти с леко увреждане ($n = 70$) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция ($n = 155$), докато нивата средно са удвоени при пациенти с умерено увреждане ($n = 7$).

Според един преглед на данните за безопасността на пациентите, включени във всички клинични проучвания, лекото бъбречно увреждане ($n = 487$) не представлява допълнителен риск относно безопасността по време на терапия със силодозин (като увеличаване на замаяността или ортостатичната хипотония) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция ($n = 955$). Съответно не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане. Тъй като съществува само ограничен опит при пациенти с умерено бъбречно увреждане ($n = 35$), се препоръчва по-ниска начална доза от 4 mg. Не се препоръчва употребата на Силодозин MCH при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, канцерогенен потенциал, мутагенен и тератогенен потенциал. Ефекти при животни (засягане на щитовидната жлеза при гризачи) се наблюдават само след експозиции, считани за значително надвишаващи максималната експозиция при хора, което показва малката значимост при клинична употреба.

При мъжки плъхове е наблюдаван намален фертилитет при експозиции, които са били приблизително два пъти по-големи от максималната препоръчителна доза за хора. Наблюдаваният ефект е обратим.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Царевично нишесте, прежелатинизирано

Манитол

Магнезиев стеарат

Полисорбат 80

Магнезиев алуминометасиликат

Бутилхидрокситолуен

Обвивка на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Масило:

Шеллак

Пропиленгликол

Амоняк, концентриран разтвор

Черен железен оксид (E172)

Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Капсулите са опаковани в бели непрозрачни PVC/PE.EVON.PE/Aclar-PI блистери, поставени в картонена кутия. Опаковки от 5, 10, 20, 30, 50, 90 или 100 капсули.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSN Labs Europe Limited,
KW20A, Corradino Park,
Paola PLA 3000,
Малта

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2021 г.

