

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sidarso, 4 mg, kapsułki, twarde

Sidarso, 8 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sidarso, 4 mg, kapsułki, twarde:

Każda kapsułka, twarda zawiera 4 mg sylodosyny.

Sidarso, 8 mg, kapsułki, twarde:

Każda kapsułka, twarda zawiera 8 mg sylodosyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

Sidarso, 4 mg, kapsułki, twarde: Twarda, żelatynowa kapsułka, rozmiar 3. Korpus kapsułki i wieczko mają kolor brązowo-żółty. Na wieczku nadrukowany jest czarny znak „S 4 mg”. Kapsułka wypełniona jest białym proszkiem.

Sidarso, 8 mg, kapsułki, twarde: Twarda, żelatynowa kapsułka, rozmiar 0. Korpus kapsułki i wieczko mają kolor biały. Na wieczku nadrukowany jest czarny znak „S 8 mg”. Kapsułka wypełniona jest białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH) u dorosłych mężczyzn.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna kapsułka produktu leczniczego Sidarso o mocy 8 mg na dobę. Dla szczególnych grup pacjentów zalecana jest jedna kapsułka produktu Sidarso o mocy 4 mg na dobę (patrz poniżej).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \geq 50$ do ≤ 80 ml/min).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \geq 30$ do < 50 ml/min) zalecana jest dawka początkowa 4 mg raz na dobę, którą można zwiększyć do 8 mg raz na dobę po tygodniu leczenia, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.

Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na brak danych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Sidarso u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułkę należy przyjmować z posiłkiem, najlepiej o stałej porze każdego dnia. Kapsułki nie należy przełamywać ani gryźć, lecz połykać w całości, najlepiej popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS)

Podczas operacji zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących $\alpha 1$ -adrenolityki, lub uprzednio leczonych $\alpha 1$ -adrenolitykami, obserwowano IFIS (odmianę zespołu małej żrenicy). Może to prowadzić do nasilonych powikłań w przebiegu operacji.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia sylodosyną u pacjentów planujących operację zaćmy. Zaleca się przerwanie leczenia $\alpha 1$ -adrenolitykiem 1-2 tygodnie przed operacją zaćmy, ale nie ustalono jeszcze korzyści wynikających z przerywania leczenia ani optymalnej długości przerwy w leczeniu przed operacją zaćmy.

W czasie oceny przedoperacyjnej zespół chirurgów i okulistów powinien ustalić, czy pacjenci zakwalifikowani do operacji zaćmy są lub byli leczeni sylodosyną, aby zapewnić dostępność odpowiednich środków do opanowania IFIS podczas operacji.

Działania ortostatyczne

Częstość występowania działań ortostatycznych podczas stosowania sylodosyny jest bardzo mała.

Jednak u pojedynczych pacjentów może wystąpić obniżenie ciśnienia tętniczego, w rzadkich przypadkach prowadzące do omdlenia. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (takich jak zawroty głowy po pionizacji ciała) pacjent powinien usiąść lub położyć się aż do ustąpienia objawów. Nie zaleca się leczenia sylodosyną pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania sylodosyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania sylodosyny u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Rak gruczołu krokowego

Ponieważ BPH i rak gruczołu krokowego mogą dawać takie same objawy i występować równocześnie, przed rozpoczęciem leczenia sylodosyną należy zbadać pacjentów z podejrzeniem BPH w celu wykluczenia obecności raka gruczołu krokowego. Przed leczeniem, a następnie w regularnych odstępach czasu należy wykonywać badanie gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę i, w razie potrzeby, oznaczać stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. *Prostate Specific Antigen*, PSA).

Leczenie sylodosyną prowadzi do zmniejszenia ilości nasienia podczas orgazmu, co może mieć tymczasowy wpływ na męską płodność. Działanie to ustępuje po przerwaniu przyjmowania sylodosyny (patrz punkt 4.8).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Sylodosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, głównie przez izoenzym CYP3A4, dehydrogenazę alkoholową i UGT2B7. Sylodosyna jest również substratem glikoproteiny P. Substancje hamujące (takie jak ketokonazol, itrakonazol, rytonawir lub cyklosporyna) lub indukujące (takie jak ryfampicyna, barbiturany, karbamazepina, fenytoina) te enzymy i transportery mogą mieć wpływ na stężenia sylodosyny i jej aktywnego metabolitu w osoczu.

Alfa-adrenolityki

Brak wystarczających informacji dotyczących bezpiecznego stosowania sylodosyny w połączeniu z innymi antagonistami receptora α -adrenergicznego. W związku z tym nie zaleca się równoczesnego stosowania innych antagonistów receptora α -adrenergicznego.

Inhibitory CYP3A4

W badaniu interakcji zaobserwowano 3,7-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia sylodosyny w osoczu i 3,1-krotne zwiększenie ekspozycji na sylodosynę (tzn. AUC) podczas równoczesnego podawania silnego inhibitora izoenzymu CYP3A4 (ketokonazol w dawce 400 mg). Nie zaleca się równoczesnego stosowania sylodosyny z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, itrakonazol, rytonawir lub cyklosporyna).

W przypadku równoczesnego podawania sylodosyny z inhibitorem izoenzymu CYP3A4 o umiarkowanej mocy, takim jak diltiazem, obserwowano zwiększenie AUC sylodosyny o około 30%, ale nie odnotowano wpływu na C_{max} i okres półtrwania. Zmiana taka nie ma znaczenia klinicznego i nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

Inhibitory PDE-5

Obserwowano bardzo niewielkie interakcje farmakodynamiczne między sylodosyną a maksymalnymi dawkami syldenafile lub tadalafilu. W kontrolowanym badaniu z użyciem placebo z udziałem 24 pacjentów w wieku 45-78 lat, przyjmujących sylodosynę, równoczesne podawanie syldenafile w dawce 100 mg lub tadalafilu w dawce 20 mg wywoływało nieistotne klinicznie średnie obniżenie skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego, oceniane w testach ortostatycznych (pozycja stojąca wobec pozycji leżącej na plecach). U pacjentów w wieku powyżej 65 lat średnie obniżenie w różnych punktach czasu wynosiło między 5 a 15 mmHg (skurczowe) oraz 0 a 10 mmHg (rozkurczowe). Pozytywne testy ortostatyczne były tylko nieznacznie częstsze podczas równoczesnego podawania, jednak nie wystąpiły objawy niedociśnienia ortostatycznego ani zawroty głowy. Pacjentów przyjmujących inhibitory PDE-5 równocześnie z sylodosyną należy obserwować pod względem możliwych działań niepożądanych.

Leki przeciwnadciśnieniowe

W programie badań klinicznych wielu pacjentów było równocześnie poddawanych leczeniu przeciwnadciśnieniowemu (przeważnie lekami działającymi na układ renina-angiotensyna, beta-

adrenolitykami, antagonistami wapnia i lekami moczopędnymi), ale nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u tych pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność podczas rozpoczynania równoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych oraz obserwować pacjentów pod względem możliwych działań niepożądanych.

Digoksyna

Równoczesne podawanie sylodosyny w dawce 8 mg raz na dobę nie miało istotnego wpływu na stężenia digoksyny (substratu glikoproteiny P) w stanie stacjonarnym. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Nie dotyczy, ponieważ sylodosyna jest przeznaczona tylko dla pacjentów płci męskiej.

Płodność

W badaniach klinicznych podczas leczenia sylodosyną obserwowano występowanie wytrysku z mniejszą ilością nasienia lub bez nasienia (patrz punkt 4.8) z powodu farmakodynamicznych właściwości sylodosyny. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia takiego działania, mającego tymczasowo wpływ na męską płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Sidarso wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia objawów związanych z niedociśnieniem ortostatycznym (takich jak zawroty głowy) oraz przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn, zanim nie poznają, jak sylodosyna na nich wpływa.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania sylodosyny badano w czterech kontrolowanych badaniach klinicznych fazy II-III przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby (z udziałem 931 pacjentów przyjmujących sylodosynę w dawce 8 mg raz na dobę i 733 pacjentów przyjmujących placebo) i w dwóch długookresowych otwartych badaniach fazy obserwacyjnej. Łącznie 1 581 pacjentów przyjmowało sylodosynę w dawce 8 mg raz na dobę, w tym 961 pacjentów przez okres co najmniej 6 miesięcy, a 384 pacjentów przez 1 rok.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania sylodosyny w kontrolowanych badaniach klinicznych z użyciem placebo i podczas długotrwałego stosowania były zaburzenia wytrysku, takie jak wytrysk wsteczny i anejakulacja (zmniejszona objętość wytrysku lub brak wytrysku), z częstością występowania wynoszącą 23%. Może to tymczasowo wpływać na męską płodność. Działanie to jest odwracalne w ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia sylodosyną (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, mające uzasadniony związek przyczynowy, są wymienione w tabeli poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania obserwowane działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbýt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Bardzo rzadko</i>	<i>Nieznana</i>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					reakcje typu alergicznego, w tym obrzęk twarzy, obrzęk języka i obrzęk gardła ¹	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			zmniejszone libido			
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		zawroty głowy		omdlenie, utrata przytomności ¹		
<i>Zaburzenia serca</i>			tachykardia ¹	kołatanie serca ¹		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		niedociśnienie ortostatyczne	niedociśnienie ¹			
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		przekrwienie błony śluzowej nosa				
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		biegunka	nudności, suchość w jamie ustnej			
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ¹			
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			wysypka ¹ , świąd ¹ , pokrzywka ¹ , wysypka polekowa ¹			
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	zaburzenia wytrysku, w tym wytrysk wsteczny, anejakulacja		zaburzenia erekcji			
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>						śródooperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

¹ – działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość występowania obliczona na podstawie zdarzeń zgłaszanych w badaniach klinicznych fazy I-IV i badaniach nieinterwencyjnych).

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedociśnienie ortostatyczne

Częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego w badaniach klinicznych kontrolowanych z użyciem placebo wynosiła 1,2% z sylodosyną i 1,0% z placebo. Niedociśnienie ortostatyczne może sporadycznie prowadzić do omdlenia (patrz punkt 4.4).

Śródooperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS)

IFIS zgłaszano podczas operacji zaćmy (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Sylodosynę oceniano przy dawkach do 48 mg/dobę u zdrowych mężczyzn. Działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki było niedociśnienie ortostatyczne.

Leczenie

W przypadku niedawnego zażycia, można rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Jeśli przedawkowanie sylodosyny prowadzi do niedociśnienia, należy zapewnić leczenie wspomagające układ krążenia. Dializa nie daje prawdopodobnie istotnych korzyści, ponieważ sylodosyna wiąże się w znacznym stopniu (96,6%) z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, antagoniści receptorów α -adrenergicznych, kod ATC: G04CA04.

Mechanizm działania

Sylodosyna jest wysoce selektywna wobec receptorów α_{1A} -adrenergicznych zlokalizowanych głównie w ludzkim gruczole krokowym, podstawie pęcherza, szyjce pęcherza, torebce stercza i części sterczowej moczowodu. Blokada tych receptorów α_{1A} -adrenergicznych powoduje rozluźnienie mięśni gładkich w tych tkankach, co zmniejsza opór podpęcherzowy, bez wpływu na kurczliwość mięśni gładkich wypieracza. Powoduje to poprawę objawów w fazie gromadzenia moczu (podrażnieniowych) i fazie wydalania moczu (zaporowych), powiązanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (objawy ze strony dolnych dróg moczowych, ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*, LUTS).

Sylodosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów α_{1B} -adrenergicznych, zlokalizowanych głównie w układzie krążenia. Wykazano *in vitro*, że stosunek wiązania $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ sylodosyny (162:1) jest niezwykle wysoki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu klinicznym fazy II nad optymalną dawką, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym z użyciem placebo, dotyczącym sylodosyny w dawce 4 mg lub 8 mg raz na dobę, zaobserwowano większą poprawę wskaźnika objawów według Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *American Urologic Association*, AUA) podczas stosowania sylodosyny w dawce 8 mg ($-6,8 \pm 5,8$, $n=90$; $p=0,0018$) i sylodosyny w dawce 4 mg ($-5,7 \pm 5,5$, $n=88$; $p=0,0355$) w porównaniu z placebo ($-4,0 \pm 5,5$, $n=83$).

Ponad 800 pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami BPH (międzynarodowa skala objawów ze strony gruczołu krokowego, ang. *International Prostate Symptom Score*, IPSS,

wartość początkowa ≥ 13) przyjmowało sylodosynę w dawce 8 mg raz na dobę w dwóch badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych z użyciem placebo, przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych oraz w jednym badaniu kontrolowanym z użyciem placebo i aktywnego leczenia, przeprowadzonym w Europie. We wszystkich badaniach pacjenci, którzy nie reagowali na placebo w ciągu 4-tygodniowego okresu wstępnego badania z placebo (ang. run-in), byli przyporządkowani losowo do danego leczenia. We wszystkich badaniach pacjenci leczeni sylodosyną osiągnęli znacznie większe zmniejszenie objawów BPH w fazie gromadzenia moczu (podrażnieniowych) i fazie wydalania moczu (zaporowych) w porównaniu z placebo według oceny po 12 tygodniach leczenia. Dane uzyskane w populacjach zgodnych z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-to-treat*) wszystkich badań przedstawiono poniżej:

Badanie	Grupa pacjentów leczonych	Liczba pacjentów	IPSS Punktacja łączna			IPSS Objawy podrażnieniowe		IPSS Objawy zaporowe	
			Wartość początkowa ($\pm$ SD)	Zmiana w porównaniu do wartości początkowej	Różnica (95% CI) wobec placebo	Zmiana w porównaniu do wartości początkowej	Różnica (95% CI) wobec placebo	Zmiana w porównaniu do wartości początkowej	Różnica (95% CI) wobec placebo
US-1	Sylodosyna	233	22 $\pm$ 5	-6,5	-2,8* (-3,9,-1,7)	-2,3	-0,9* (-1,4,-0,4)	-4,2	-1,9* (-2,6,-1,2)
	Placebo	228	21 $\pm$ 5	-3,6		-1,4		-2,2	
US-2	Sylodosyna	233	21 $\pm$ 5	-6,3	-2,9* (-4,0,-1,8)	-2,4	-1,0* (-1,5,-0,6)	-3,9	-1,8* (-2,5,-1,1)
	Placebo	229	21 $\pm$ 5	-3,4		-1,3		-2,1	
Europa	Sylodosyna	371	19 $\pm$ 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)
	Tamsulosyna	376	19 $\pm$ 4	-6,7	-2,0* (-2,9,-1,1)	-2,4	-0,6° (-1,1,-0,2)	-4,2	-1,4* (-2,0,-0,8)
	Placebo	185	19 $\pm$ 4	-4,7		-1,8		-2,9	

* $p < 0,001$ wobec placebo; ° $p = 0,002$ wobec placebo

W badaniu klinicznym kontrolowanym z aktywnym leczeniem, przeprowadzanym w Europie, wykazano, że sylodosyna w dawce 8 mg raz na dobę nie jest gorsza niż tamsulosyna w dawce 0,4 mg raz na dobę: skorygowana średnia różnica (95% CI) w punktacji łącznej IPSS między leczeniami w populacji zgodnej z protokołem badania wynosiła 0,4 (-0,4 do 1,1). Odpowiedź na leczenie (tzn. poprawa dla punktacji łącznej IPSS wynosząca co najmniej 25%) była istotnie częstsza w grupie sylodosyny (68%) i tamsulosyny (65%) w porównaniu z placebo (53%).

W długookresowej, otwartej fazie obserwacyjnej tych badań kontrolowanych wszyscy pacjenci przyjmowali sylodosynę przez okres do 1 roku, poprawa objawów wywołana sylodosyną w 12. tygodniu leczenia utrzymywała się przez 1 rok.

W europejskim badaniu klinicznym IV fazy, gdzie średnia łączna wartość początkowa IPSS wynosiła 18,9 punktów, w 77,1% odnotowano odpowiedź na sylodosynę (na podstawie zmiany łącznego wyniku IPSS o co najmniej 25% w stosunku do wartości początkowych). Na podstawie

oceny kwestionariusza ICS stwierdzono, że około połowa pacjentów zauważyła poprawę w zakresie najbardziej uciążliwych objawów zgłaszanych na początku badania (np. oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu, zmniejszenie strumienia moczu, nagłe parcie na mocz, wykapywanie moczu po mikcji, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza).

We wszystkich badaniach klinicznych sylodosyny nie zaobserwowano istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej na plecach.

Sylodosyna w dawkach 8 mg i 24 mg na dobę nie miała statystycznie istotnego wpływu na odstępy w EKG lub repolaryzację serca w stosunku do placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań sylodosyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w BPH (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę sylodosyny i jej głównych metabolitów oceniano u dorosłych mężczyzn z BPH lub bez BPH po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dawek w zakresie od 0,1 mg do 48 mg na dobę. Farmakokinetyka sylodosyny jest liniowa w tym zakresie dawek.

Ekspozycja na główny metabolit w osoczu, glukuronid sylodosyny (KMD-3213G), w stanie stacjonarnym jest około 3-krotnie większa niż na substancję macierzystą. Sylodosyna i jej glukuronid osiągają stan stacjonarny odpowiednio po 3 dniach i 5 dniach leczenia.

Wchłanianie

Podawana doustnie sylodosyna jest dobrze wchłaniana, a wchłanianie jest proporcjonalne do dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 32%.

Badanie *in vitro* z użyciem komórek Caco-2 wykazało, że sylodosyna jest substratem glikoproteiny P. Pokarm zmniejsza $C_{\max}$ o około 30%, zwiększa $t_{\max}$ o około 1 godzinę i ma mały wpływ na AUC. U zdrowych mężczyzn w docelowym przedziale wiekowym ($n=16$, średni wiek 55 ± 8 lat) uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podawaniu doustnym raz na dobę dawki 8 mg natychmiast po śniadaniu przez 7 dni: $C_{\max}$ 87 ± 51 ng/ml (SD), $t_{\max}$ 2,5 godziny (zakres 1,0-3,0), AUC 433 ± 286 ng • h/ml.

Dystrybucja

Sylodosyna wykazuje objętość dystrybucji 0,81 l/kg i wiąże się w 96,6% z białkami osocza. Nie zachodzi dystrybucja do krwinek.

Stopień wiązania glukuronidu sylodosyny z białkami wynosi 91%.

Metabolizm

Sylodosyna ulega znacznemu metabolizmowi szlakami glukuronidacji (UGT2B7), dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej oraz utleniania, głównie poprzez CYP3A4. Główny metabolit w osoczu, glukuronidowy koniugat sylodosyny (KMD-3213G), dla którego wykazano aktywność *in vitro*, ma przedłużony okres półtrwania (około 24 godzin) i osiąga około czterokrotnie wyższe stężenia w osoczu niż sylodosyna. Dane *in vitro* wskazują, że sylodosyna nie ma potencjału hamującego ani indukującego enzymów układów cytochromu P450.

Eliminacja

Po podaniu doustnym sylodosyny znakowanej izotopem ^{14}C odzysk radioaktywności po 7 dniach wynosił około 33,5% w moczu i 54,9% w kale. Klirens sylodosyny w organizmie wynosił około 0,28 l/h/kg. Sylodosyna jest wydalana głównie w postaci metabolitów, bardzo małe ilości niezmiennego leku są odzyskiwane w moczu. Końcowy okres półtrwania leku macierzystego i jego glukuronidu wynosi odpowiednio około 11 godzin i 18 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ekspozycja na sylodosynę i jej główne metabolity nie zmienia się istotnie wraz z wiekiem, nawet u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Dzieci i młodzież

Sylodosyny nie oceniano u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu dawki pojedynczej farmakokinetyka sylodosyny nie zmieniła się u dziewięciu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 według skali Child-Pugh) w porównaniu do dziewięciu zdrowych ochotników. Wyniki tego badania należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ włączeni pacjenci mieli normalne wartości biochemiczne, wskazujące na prawidłową funkcję metaboliczną, i byli sklasyfikowani jako pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na podstawie wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej.

Nie badano farmakokinetyki sylodosyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu dawki pojedynczej ekspozycja na sylodosynę (niezwiązaną) u pacjentów z łagodnymi ($n=8$) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($n=8$) prowadziła przeciętnie do zwiększenia $C_{\max}$ (1,6-krotnie) i AUC (1,7-krotnie) w stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($n=8$). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($n=5$) zwiększenie ekspozycji było 2,2-krotne dla $C_{\max}$ i 3,7-krotne dla AUC. Ekspozycja na główne metabolity, glukuronid sylodosyny i KMD-3293, była również zwiększona.

Kontrola stężenia w osoczu w badaniu klinicznym fazy III wykazała, że stężenia całkowitej sylodosyny nie zmieniły się po 4 tygodniach leczenia u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności ($n=70$) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($n=155$), zaś stężenia były przeciętnie dwukrotnie większe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności ($n=7$).

Przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa pacjentów włączonych do wszystkich badań klinicznych nie wskazuje, aby łagodne zaburzenia czynności nerek ($n=487$) stanowiły dodatkowe zagrożenie dla bezpieczeństwa podczas leczenia sylodosyną (takie jak zwiększenie występowania zawrotów głowy lub niedociśnienia ortostatycznego), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($n=955$). W związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($n=35$), zaleca się niższą dawkę początkową wynoszącą 4 mg. Nie zaleca się podawania sylodosyny pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, rakotwórczości, potencjalnego działania mutagennego i teratogennego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działanie toksyczne na zwierzęta (dotyczące tarczycy gryzoni) obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

U samców szczurów obserwowano obniżoną płodność przy narażeniu na dawki przekraczające średnio dwukrotnie narażenie obecne przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi.

Zaobserwowane działanie było odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Mannitol

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Sodu laurylosiarczan

Talk

Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Tusz (żelaza tlenek czarny (E 172), szelak, potasu wodorotlenek)

Żelaza tlenek żółty (E 172) – *tylko w kapsułkach o mocy 4 mg*

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Sidarso, 4 mg i 8 mg, kapsułki, twarde:

Blister (PVC/PVDC/Aluminium): 10, 30, 50, 60, 90 lub 100 kapsułek, twardych, w tekturowym pudełku.

Blister perforowany jednodawkowy (PVC/PVDC/Aluminium): 10 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 lub 100 x 1 kapsułek, twardych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sidarso, 4 mg, kapsułki, twarde

Pozwolenie nr

Sidarso, 8 mg, kapsułki, twarde

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**