

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Niksol 4 mg tvrde kapsule
Niksol 8 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 4 mg ili 8 mg silodozina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Niksol 4 mg tvrde kapsule

Žuta, neprozirna, tvrda želatinska kapsula veličine 3, približnih dimenzija 15,9 mm x 5,8 mm, s crnom oznakom "4" na kapici.

Niksol 8 mg tvrde kapsule

Bijela, neprozirna, tvrda želatinska kapsula veličine 0, približnih dimenzija 21,7 mm x 7,6 mm, s crnom oznakom "8" na kapici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje znakova i simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP) u odraslih muškaraca.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula lijeka Niksol 8 mg na dan.

Kod posebnih populacija bolesnika, preporučuje se jedna kapsula lijeka Niksol 4 mg na dan (vidjeti niže).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{cr} \geq 50$ do ≤ 80 ml/min).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega ($CL_{cr} \geq 30$ do < 50 ml/min) preporučuje se početna doza od 4 mg jedanput na dan, koja se može povećati na 8 mg jedanput na dan nakon jednog tjedna liječenja, ovisno o odgovoru pojedinog bolesnika. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Kako nema dostupnih podataka, ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

(vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Niksol u pedijatrijskoj populaciji u ovoj indikaciji.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Kapsulu je potrebno uzeti s hranom, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Kapsula se ne smije otvarati niti žvakati, nego se mora progutati cijela, po mogućnosti s čašom vode.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (IFIS)

IFIS (inačica sindroma sužene zjenice) primijećen je tijekom operacije katarakte u nekih bolesnika koji su bili na α_1 -blokatorima ili su prethodno bili liječeni α_1 -blokatorima. To može dovesti do povećanja proceduralnih komplikacija tijekom operacije.

Uvođenje terapije silodozinom ne preporučuje se u bolesnika u kojih se planira operacija katarakte. Preporučuje se prekid liječenja α_1 -blokatorom 1-2 tjedna prije operacije katarakte, ali korist i trajanje prekida terapije prije operacije katarakte još nije utvrđena.

Za vrijeme predoperacijske procjene, očni kirurzi i oftalmološki timovi trebaju razmotriti liječe li se bolesnici predbilježeni za operaciju katarakte ili jesu li bili liječeni silodozinom, kako bi mogli osigurati primjenu odgovarajućih mjera za zbrinjavanje IFIS-a tijekom operacije.

Ortostatski učinci

Incidencija ortostatskih učinaka silodozina vrlo je niska. Međutim, u pojedinih bolesnika može nastupiti smanjenje krvnog tlaka i, u rijetkim slučajevima, dovesti do sinkope. Pri prvim znakovima ortostatske hipotenzije (kao što je posturalna omaglica), bolesnik treba sjesti ili leći dok simptomi ne nestanu. U bolesnika s ortostatskom hipotenzijom ne preporučuje se liječenje silodozinom.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se primjena silodozina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Budući da nema dostupnih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, ne preporučuje se primjena silodozina u ovih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Karcinom prostate

Kako BHP i karcinom prostate mogu imati iste simptome i postojati istovremeno, bolesnike za koje se misli da imaju BHP potrebno je pregledati prije početka terapije silodozinom, kako bi se isključila prisutnost karcinoma prostate. Digitorektalni pregled i, po potrebi, određivanje antigena specifičnog za prostatu (PSA) potrebno je napraviti prije liječenja i ponavljati u redovitim vremenskim razmacima nakon toga.

Liječenje silodozinom dovodi do smanjenja količine sperme koja se oslobađa tijekom orgazma, što može privremeno smanjiti plodnost kod muškarca. Ovaj učinak nestaje nakon prestanka uzimanja silodozina (vidjeti dio 4.8).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Silodozin se opsežno metabolizira, uglavnom putem CYP3A4, alkoholne dehidrogenaze i UGT2B7. Silodozin je i supstrat P-glikoproteina. Tvari koje inhibiraju (kao što su ketokonazol, itrakonazol, ritonavir ili ciklosporin) ili induciraju (kao što su rifampicin, barbiturati, karbamazepin, fenitoin) ove enzime i transportne proteine mogu utjecati na koncentracije silodozina i njegovog djelatnog metabolita u plazmi.

Alfa blokatori

Nema odgovarajućih podataka o sigurnosti primjene silodozina s drugim antagonistima α -adrenergičkih receptora. Posljedično tome, ne preporučuje se istovremena primjena drugih antagonista α -adrenergičkih receptora.

Inhibitori CYP3A4

U ispitivanju interakcija primijećeno je 3,7-struko povećanje maksimalnih koncentracija silodozina u plazmi i 3,1-struko povećanje izloženosti silodozinu (tj. AUC) kad se istovremeno primjenjivao jaki inhibitor CYP3A4 (ketokonazol 400 mg). Ne preporučuje se istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP3A4 (kao što su ketokonazol, itrakonazol, ritonavir ili ciklosporin).

Kad se silodozin primjenjivao istovremeno s inhibitorom CYP3A4 umjerene jakosti, kao što je diltiazem, primijećeno je povećanje AUC silodozina za približno 30 %, ali C_{max} i poluvijek nisu bili promijenjeni. Ova promjena nije klinički važna i nije potrebno prilagođavati dozu.

Inhibitori PDE-5

Minimalne farmakodinamičke interakcije primijećene su između silodozina i maksimalnih doza sildenafilila ili tadalafila. U placebo kontroliranom ispitivanju s 24 ispitanika u dobi od 45 do 78 godina koji su primali silodozin, istovremena primjena sildenafilila od 100 mg ili tadalafila od 20 mg nije izazvala klinički značajne srednje vrijednosti smanjenja sistoličkog ili dijastoličkog krvnog tlaka, kako su pokazala mjerenja ortostatskim testovima (u stojećem nasuprot ležećem položaju). U ispitanika starijih od 65 godina, srednje vrijednosti smanjenja u različitim vremenskim točkama bile su između 5 i 15 mmHg (sistolički) i 0 i 10 mmHg (dijastolički). Pozitivan nalaz na ortostatskom testu bio je tek nešto malo učestaliji tijekom istovremene primjene; međutim, nije se pojavila simptomatska ortostaza ili omaglica. Bolesnici koji uzimaju inhibitore PDE-5 istovremeno sa silodozinom trebaju biti pod nadzorom zbog mogućih nuspojava.

Antihipertenzivi

U programu kliničkog ispitivanja mnogi su bolesnici istovremeno primali antihipertenzivnu terapiju (uglavnom lijekove koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, beta-blokatore, antagoniste kalcija i diuretike), a da pritom incidencija ortostatske hipotenzije nije bila povećana. Ipak, potreban je oprez kad se započinje istovremena primjena s antihipertenzivima, a bolesnici trebaju biti pod nadzorom zbog mogućih nuspojava.

Digoksin

Razine digoksina, supstrata P-glikoproteina, u stanju dinamičke ravnoteže nisu bile značajno promijenjene istovremenom primjenom silodozina od 8 mg jedanput na dan. Nije potrebno prilagođavati dozu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo jer je silodozin namijenjen samo za primjenu u muškaraca.

Plodnost

U kliničkim je ispitivanjima za vrijeme liječenja silodozinom primijećena pojava ejakulacije sa smanjenom količinom sjemena ili bez sjemena (vidjeti dio 4.8) zbog farmakodinamičkih svojstava silodozina. Prije početka liječenja bolesnika treba obavijestiti o mogućoj pojavi ovog učinka koji privremeno utječe na plodnost u muškarca.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Niksol malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici trebaju biti obaviješteni o mogućoj pojavi simptoma povezanih s posturalnom hipotenzijom (kao što je omaglica) i upozoreni da ne voze i ne rade sa strojevima dok ne vide kako na njih utječe silodozin.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene silodozina ispitana je u četiri dvostruko slijepa, kontrolirana klinička ispitivanja faze II-III (u kojima je 931 bolesnik primao silodozin od 8 mg jedanput na dan, a 733 bolesnika je primalo placebo) i u dva dugotrajna produžetka ispitivanja otvorenog tipa. Ukupno je 1581 bolesnik primio silodozin u dozi od 8 mg jedanput na dan, uključujući 961 bolesnika izloženih najmanje 6 mjeseci i 384 bolesnika izloženih 1 godinu.

Najčešće nuspojave zabilježene uz silodozin u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima i za vrijeme dugotrajnog uzimanja bile su poremećaji ejakulacije, kao što je retrogradna ejakulacija i izostanak ejakulacije (smanjen volumen ejakulata ili izostanak ejakulata) s učestalosti od 23 %. To može privremeno utjecati na plodnost u muškarca. Pojava je reverzibilna i prestaje u roku od nekoliko dana nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj su tablici nuspojave zabilježene u svim kliničkim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet u svijetu, za koje postoji razuman uzročno-posljedični odnos. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, primijećene nuspojave prikazane su u padajućem redoslijedu s obzirom na ozbiljnost.

	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Vrlo rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>					alergijske reakcije uključujući i oticanje lica, oticanje jezika i edem ždrijela ¹	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			smanjeni libido			
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		omaglica		sinkopa, gubitak svijesti ¹		
<i>Srčani poremećaji</i>			tahikardija ¹	palpitacije ¹		
<i>Krvožilni poremećaji</i>		ortostatska hipotenzija	hipotenzija ¹			
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		kongestija nosa				
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		proljevi	mučnina, suha usta			

<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			abnormalni nalazi pretraga funkcije jetre ¹			
	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Vrlo rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			kožni osip ¹ , pruritus ¹ , urtikarija ¹ , izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom ¹			
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	poremećaji ejakulacije, uključujući retrogradnu ejakulaciju, izostanak ejakulacije		erektilna disfunkcija			
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>						intraoperacijski sindrom meke šarenice

1 – nuspojave iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet u svijetu (učestalosti su izračunate iz događaja prijavljenih u kliničkim ispitivanjima faze I-IV i neintervencijskim ispitivanjima).

Opis odabranih nuspojava

Ortostatska hipotenzija

Incidencija ortostatske hipotenzije u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bila je 1,2 % uz silodozin i 1,0 % uz placebo. Ortostatska hipotenzija može povremeno dovesti do sinkope (vidjeti dio 4.4).

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (IFIS)

IFIS je bio zabilježen tijekom operacije katarakte (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Silodozin se ispitao u dozama do 48 mg na dan u zdravih muških ispitanika. Nuspojava koja ograničuje dozu bila je posturalna hipotenzija. Ukoliko nije prošlo puno vremena od ingestije, može se razmotriti izazivanje povraćanja i ispiranje želuca. Ako predoziranje silodozinom dovede do hipotenzije, mora se pružiti kardiovaskularna potpora. Dijaliza najvjerojatnije neće biti od značajne koristi budući da se silodozin veže za proteine u visokom postotku (96,6 %).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na mokraćni sustav, blokatori alfa-receptora, ATK oznaka: G04CA04.

Mehanizam djelovanja

Silodozin je visoko selektivan prema α_{1A} -adrenergičkim receptorima koji se primarno nalaze u ljudskoj prostati, dnu mokraćnog mjehura, vratu mokraćnog mjehura, kapsuli prostate i prostatičnom dijelu uretre. Blokada ovih α_{1A} -adrenergičkih receptora dovodi do opuštanja glatkih mišića u ovim tkivima i tako smanjuje otpor na izlazu iz mokraćnog mjehura, a da pritom ne utječe na kontraktilnost glatkih mišića detruzora. To uzrokuje poboljšanje simptoma i kod zadržavanja mokraće (iritativnih) i mokrenja (opstruktivnih) (simptomi donjeg dijela mokraćnog trakta) povezanih s benignom hiperplazijom prostate. Silodozin ima znatno slabiji afinitet prema α_{1B} -adrenergičkim receptorima koji se primarno nalaze u kardiovaskularnom sustavu. Pokazalo se *in vitro* da je omjer vezanja silodozina za $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ (162:1) krajnje visok.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U fazi II dvostruko slijepog, placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja utvrđivanja doze sa silodozinom od 4 ili 8 mg jedanput na dan, primijećeno je veće poboljšanje rezultata prema indeksu simptoma po Američkoj urološkoj udruzi (AUA) kod primjene silodozina u dozi od 8 mg ($-6,8 \pm 5,8$, $n=90$; $p=0,0018$) i silodozina u dozi od 4 mg ($-5,7 \pm 5,5$, $n=88$; $p=0,0355$) u odnosu na placebo ($-4,0 \pm 5,5$, $n=83$).

Više od 800 bolesnika s umjerenim do jakim simptomima BHP (Međunarodni indeks simptoma prostate, IPSS; početna vrijednost ≥ 13) primilo je silodozin od 8 mg jedanput na dan, u dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III koja su se provela u Sjedinjenim Američkim Državama i jednom kliničkom ispitivanju s placebom i aktivnom kontrolom provedenima u Europi. U svim ispitivanjima, bolesnici koji nisu imali odgovor na placebo tijekom uvodne faze u trajanju od 4 tjedna bili su randomizirani u skupine koje su primale ispitivano liječenje. U svim su ispitivanjima bolesnici liječeni silodozinom imali veće smanjenje simptoma BHP-a i kod zadržavanja mokraće (iritativnih) i mokrenja (opstruktivnih) u usporedbi s placebom na temelju procjene nakon 12 tjedana liječenja. Podaci prikupljeni od populacije s namjerom liječenja (engl. *Intent-to-treat*) u pojedinom ispitivanju prikazani su ispod:

Ispitivanje	Terapijska skupina	Br. Bolesnika	IPSS ukupni rezultat			IPSS simptomi iritacije		IPSS simptomi opstrukcije	
			Početna vrijednost (\pm SD)	Promjena od početne vrijednosti	Razlika (95 % CI) u odnosu na placebo	Promjena od početne vrijednosti	Razlika (95 % CI) u odnosu na placebo	Promjena od početne vrijednosti	Razlika (95 % CI) u odnosu na placebo
US-1	Silodozin	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	Silodozin	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)
Europa	Silodozin	371	19 \pm 4	-7,0	-2,3*	-2,5	-0,7°	-4,5	-1,7*
	Tamsulozin	376	19 \pm 4	-6,7	(-3,2, -1,4)	-2,4	(-1,1, -0,2)	-4,2	(-2,2, -1,1)
	Placebo	185	19 \pm 4	-4,7	-2,0*	-1,8	(-1,1, -0,2)	-2,9	(-2,0, -0,8)

* $p < 0,001$ u odnosu na placebo; ° $p = 0,002$ u odnosu na placebo

U kliničkom ispitivanju s aktivnom kontrolom provedenome u Europi pokazalo se da silodozin od 8 mg jedanput na dan nije inferioran tamsulozinu od 0,4 mg jedanput na dan: prilagođena prosječna razlika (95 % CI) u ukupnom IPSS rezultatu između terapijskih skupina koje su završile ispitivanje prema planu (engl. *per-protocol population*) iznosila je 0,4 (-0,4 do 1,1). Stopa terapijskog odgovora (tj. Poboljšanje ukupnog IPSS rezultata za najmanje 25 %) bila je značajno viša u skupini koja je primala silodozin (68 %) i skupini koja je primala tamsulozin (65 %) u usporedbi s placebom (53 %).

U fazi dugotrajnog produžetka otvorenog tipa ovih kontroliranih ispitivanja u kojoj su bolesnici primali silodozin u razdoblju do 1 godine, poboljšanje simptoma izazvano silodozinom do 12. tjedna liječenja održalo se tijekom 1 godine.

U kliničkom ispitivanju faze IV provedenom u Europi, s prosječnim početnim ukupnim IPSS rezultatom od 18,9 bodova, 77,1 % bolesnika odgovorilo je na terapiju silodozinom (što je procijenjeno na temelju promjene ukupnog IPSS rezultata od najmanje 25 % od početne vrijednosti). Otprilike polovica bolesnika prijavila je poboljšanje u većini neugodnih simptoma na koje su se žalili na početku (npr. noćno mokrenje, učestalo mokrenje, smanjen mlaz mokraće, hitnost mokrenja, kapanje pri kraju mokrenja i nepotpuno pražnjenje mjehura) što je procijenjeno na temelju ICS (engl. *International Continence Society*) upitnika za muškarce.

Niti u jednom od kliničkih ispitivanja provedenih sa silodozinom nije bilo primijećeno značajno sniženje krvnog tlaka u ležećem položaju.

Silodozin od 8 mg i 24 mg na dan nije imao statistički značajan učinak na EKG intervale i srčanu repolarizaciju u usporedbi s placebom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Niscol u svim podskupinama pedijatrijske populacije u BHP (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika silodozina i njegovih glavnih metabolita ispitala se u odraslih muških ispitanika sa i bez BHP nakon jednokratne i višekratnih primjena doza u rasponu od 0,1 mg do 48 mg na dan.

Farmakokinetika silodozina bila je linearna u cijelom ovom rasponu doza.

Izloženost glavnom metabolitu u plazmi, silodozin glukuronidu (KMD-3213G), u stanju je dinamičke ravnoteže oko 3 puta veća od one ishodišnoj tvari. Silodozin postiže stanje dinamičke ravnoteže nakon 3 dana, a njegov glukuronid nakon 5 dana liječenja.

Apsorpcija

Silodozin primijenjen peroralno dobro se apsorbira, a apsorpcija je proporcionalna dozi. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 32 %.

U *in vitro* ispitivanju na Caco-2 stanicama pokazalo se da je silodozin supstrat P-glikoproteina. Hrana smanjuje C_{max} za približno 30 %, povećava t_{max} za približno 1 sat i ima malo učinka na AUC. U zdravih muških ispitanika u ciljnom dobnom rasponu ($n=16$, srednja vrijednost dobi 55 ± 8 godina) nakon peroralne primjene 8 mg jedanput na dan neposredno nakon doručka tijekom 7 dana, dobili su se sljedeći farmakokinetički parametri: C_{max} 87 ± 51 ng/ml (sd), t_{max} 2,5 sati (raspon 1,0-3,0), AUC 433 ± 286 ng • h/ml.

Distribucija

Silodozin ima volumen distribucije od 0,81 l/kg i 96,6 % je vezan na proteine plazme. Ne distribuira se u krvne stanice.

Vežanje silodozin glukuronida na proteine plazme je 91 %.

Biotransformacija

Silodozin se opsežno metabolizira glukuronidacijom (UGT2B7), alkoholnom i aldehidnom dehidrogenazom i oksidativnim metaboličkim putevima, uglavnom putem CYP3A4. Glavni metabolit u plazmi, konjugat silodozina s glukuronidom (KMD-3213G), koji se pokazao djelatan *in vitro*, ima produženi poluvijek (približno 24 sata) i postiže koncentracije u plazmi približno četiri puta veće od onih koje postiže silodozin. *In vitro* podaci pokazuju da silodozin nema potencijal inhibirati ili inducirati sustave enzima

citokroma P450.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene ¹⁴C-označenog silodozina, nakon 7 dana se u mokraći otkrilo približno 33,5 % radioaktivnosti, a u stolici približno 54,9 %. Klirens silodozina iz tijela bio je približno 0,28 l/h/kg. Silodozin se uglavnom izlučuje u obliku metabolita, dok se neizmijenjeni lijek može pronaći u mokraći u vrlo malim količinama. Terminalni poluvijek prekursora iznosi približno 11 sati, a njegovog glukuronida 18 sati.

Posebne populacije

Starije osobe

Izloženost silodozinu i njegovim glavnim metabolitima ne mijenja se značajno s dobi, čak niti u ispitanika starijih od 75 godina.

Pedijatrijska populacija

Silodozin se nije ispitao u bolesnika mlađih od 18 godina.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju jednokratne doze, farmakokinetika silodozina nije bila izmijenjena u devet bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh bodovi 7 do 9) u usporedbi s devet zdravih ispitanika. Rezultate ovog ispitivanja treba tumačiti s oprezom, budući da su uključeni bolesnici imali normalne biokemijske vrijednosti koje su ukazivale na normalne metaboličke funkcije, a klasificiralo ih se kao da imaju umjereno oštećenje funkcije jetre na temelju ascitesa i hepatičke encefalopatije.

Farmakokinetika silodozina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije se ispitivala.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju jednokratne doze, izloženost silodozinu (nevezanom) u ispitanika s blagim (n=8) i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (n=8) u prosjeku je rezultiralo povećanjem C_{max} (1,6 puta) i AUC (1,7 puta) u usporedbi s onima u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (n=8). U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (n=5) izloženost se povećala 2,2 puta za C_{max} i 3,7 puta za AUC. Izloženost glavnim metabolitima, silodozin glukuronidu i KMD3293, također je bila povećana.

Praćenje razine u plazmi u fazi III kliničkog ispitivanja pokazalo je da se razine ukupnog silodozina nakon 4 tjedna liječenja nisu promijenile u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (n=70) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (n=155), dok su razine u prosjeku bile udvostručene u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (n=7).

Pregled podataka o sigurnosti primjene u bolesnika uključenih u sva klinička ispitivanja ne pokazuje da blago oštećenje funkcije bubrega (n=487) predstavlja dodatni sigurnosni rizik tijekom terapije silodozinom (kao što je povećanje omaglice ili ortostatske hipotenzije) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (n=955). Sukladno tome, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Budući da u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (n=35) postoji samo ograničeno iskustvo, preporučuje se niža početna doza od 4 mg. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ne preporučuje se primjena lijeka Niksol.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, kancerogenosti, mutagenosti i teratogenosti. Učinci na životinjama (koji su zahvaćali štitnu žlijezdu u glodavaca) bili su primijećeni samo pri izloženosti koja se smatrala dovoljno većom od maksimalne izloženosti kod ljudi, ukazujući na malu važnost za kliničku primjenu.

Smanjena plodnost mužjaka štakora bila je primijećena kod razine izloženosti koja je bila približno dvostruko veća od izloženosti kod maksimalne preporučene doze u ljudi. Primijećeni učinak bio je reverzibilan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
manitol (E421)
natrijev laurilsulfat
gliceroldibehenat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172) – *samo kod Niksol 4 mg tvrdih kapsula*

Tinta za označavanje, crna

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
amonijak, koncentrirana otopina (E527)
željezov oksid, crni (E172)
kalijev hidroksid (E525)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom blisteru i vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) kapsula u blisteru (PVC/PE/PVDC//Al), u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Niksol 8 mg tvrde kapsule: HR-H-600261190
Niksol 8 mg tvrde kapsule: HR-H-883441862

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. svibnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.04.2021.