

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Fenanta, 4 mg, kapsule, tvrde
Fenanta, 8 mg, kapsule, tvrde

INN: silodosin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fenanta, 4 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 4 mg silodosina.

Fenanta, 8 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 8 mg silodosina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Fenanta, 4 mg, kapsule, tvrde: Tvrde, želatinske kapsule veličine 3 sa belim neprovidnim telom na kojem je crnim mastilom odštampana oznaka „4 mg“ i belom neprovidnom kapom na kojoj je odštampana oznaka „M“, punjene praškom bele do skoro bele boje.

Fenanta, 8 mg, kapsule, tvrde: Tvrde, želatinske kapsule veličine 1 sa belim neprovidnim telom na kojem je crnim mastilom odštampana oznaka „8 mg“ i belom neprovidnom kapom na kojoj je odštampana oznaka „M“, punjene praškom bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Fenanta je indikovao za lečenje znakova i simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP) kod odraslih muškaraca.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula leka Fenanta od 8 mg dnevno. Kod posebnih populacija pacijenata se preporučuje primena jedne kapsule leka Fenanta od 4 mg dnevno (videti u nastavku teksta).

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{CR} \geq 50$ do ≤ 80 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{CR} \geq 30$ do <50 ml/min) preporučuje se početna doza od 4 mg jednom dnevno, koja se može povećati na 8 mg jednom dnevno nakon nedelju dana terapije, u zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta na terapiju. Ne preporučuje se primena kod pacijenata sa

teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Pošto nema dostupnih podataka, primena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre se ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primena silodosina nije relevantna u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju benigne hiperplazije prostate.

Način primene

Oralna upotreba.

Kapsule treba uzimati uz obrok, po mogućstvu u isto vreme svakog dana. Kapsulu ne treba lomiti ni žvakati već je treba progutati celu, najbolje uz čašu vode.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Intraoperativni floppy iris sindrom (IFIS)

Intraoperativni *floppy iris* sindrom (jedan oblik sindroma suženih zenica) je primećen tokom operacije katarakte kod nekih pacijenata koji su na terapiji alfa₁-blokatorima ili koji su ranije bili lečeni alfa₁-blokatorima. Ovo može dovesti do dodatnih komplikacija tokom operacije.

Uvođenje terapije silodosinom se ne preporučuje kod pacijenata kojima je zakazana operacija katarakte. Preporučuje se prekid terapije alfa₁-blokatorom 1-2 nedelje pre operacije katarakte, ali još uvek nisu utvrđeni korist i trajanje prekida terapije silodosinom pre operacije katarakte.

Tokom preoperativne pripreme, tim hirurga koji će operisati kataraktu i oftalmologa treba da proveriti da li je pacijent kome je zakazana operacija katarakte trenutno, ili je ranije bio na terapiji silodosinom, kako bi bile preduzete odgovarajuće mere za lečenje IFIS-a ukoliko se pojavi tokom operacije.

Ortostatska dejstva

Učestalost ortostatskih efekata tokom primene silodosina je veoma mala. Međutim, kod pojedinih pacijenata se može javiti smanjenje krvnog pritiska, koje u retkim slučajevima može da dovede do sinkope. Kada se pojave prvi znaci ortostatske hipotenzije (kao što je posturalna vrtoglavica), potrebno je pacijenta postaviti u sedeći ili ležeći položaj i da ostane u tom položaju dok simptomi ne prođu. Kod pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom, terapija silodosinom se ne preporučuje.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se primena silodosina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Pošto nema dostupnih podataka za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre, primena silodosina kod ovih pacijenata se ne preporučuje (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Karcinom prostate

Budući da BHP i karcinom prostate mogu imati iste simptome i mogu da postoje u isto vreme, pacijente za koje se sumnja da imaju BHP treba pregledati pre započinjanja terapije silodosinom, da bi se isključilo postojanje karcinoma. Digitalni rektalni pregled i, kada je neophodno, određivanje specifičnog antigena prostate (engl. *prostate specific antigen*, PSA) treba sprovesti pre terapije i u redovnim vremenskim intervalima nakon toga.

Terapija silodosinom dovodi do smanjene količine semene tečnosti koja se oslobodi prilikom ejakulacije što privremeno može da utiče na plodnost kod muškaraca. Ovo dejstvo nestaje nakon prekida terapije silodosinom (videti odeljak 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Silodosin se ekstenzivno metaboliše, uglavnom preko CYP3A4, alkohol dehidrogenaze i UGT2B7. Silodosin je takođe i supstrat P-glikoproteina. Supstance koje inhibiraju (kao što su ketokonazol, itraconazol, ritonavir ili ciklosporin) ili indukuju (kao što su rifampicin, barbiturati, karbamazepin, fenitoin) ove enzime i transportere mogu da utiču na koncentraciju silodosina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi.

Alfa blokatori

Nema odgovarajućih informacija o bezbednoj primeni silodosina u kombinaciji sa drugim antagonistima alfa-adrenergičkih receptora. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena sa drugim antagonistima alfa-adrenergičkih receptora.

CYP3A4 inhibitori

U jednoj studiji interakcije, pri istovremenoj primeni sa jakim inhibitorom CYP3A4 (ketokonazol od 400 mg) primećeno je povećanje maksimalne koncentracije silodosina u plazmi za 3,7 puta, kao i 3,1 put veća izloženost silodosinu (tj. vrednost AUC). Ne preporučuje se istovremena primena sa jakim inhibitorima enzima CYP3A4 (kao što su ketokonazol, itraconazol, ritonavir ili ciklosporin).

Kada je silodosin bio istovremeno primenjen sa inhibitorom CYP3A4 umerene jačine, kao što je diltiazem, bilo je zabeleženo povećanje vrednosti AUC za silodosin od približno 30%, ali nije bilo uticaja na C_{max} i poluvreme eliminacije. Ova promena nije klinički značajna i nije potrebno prilagođavanje doze.

Inhibitori PDE-5

Pri istovremenoj primeni silodosina i maksimalnih doza sildenafilila ili tadalafilila primećene su minimalne farmakodinamske interakcije. U placebo kontrolisanoj studiji sprovedenoj kod 24 ispitanika starosti 45-78 godina koji su dobijali silodosin, istovremena primena sildenafilila od 100 mg ili tadalafilila od 20 mg nije indukovala klinički značajno prosečno smanjenje sistolnog ni dijastolnog krvnog pritiska, što je procenjivano ortostatskim testovima (u stojećem položaju u odnosu na ležeći položaj). Kod ispitanika starijih od 65 godina prosečno smanjenje u različitim vremenskim trenucima bilo je između 5 i 15 mmHg (za sistolni) i 0 i 10 mmHg (za dijastolni krvni pritisak). Pozitivni rezultati ortostatskih testova bili su samo malo češći tokom istovremene primene ovih lekova, međutim, nije došlo do pojave simptomatske ortostaze ili vrtoglavice. Pacijente koji istovremeno uzimaju inhibitore PDE-5 i silodosin treba redovno kontrolisati zbog moguće pojave neželjenih reakcija.

Antihipertenzivi

U programu kliničkih studija mnogi pacijenti su istovremeno bili na terapiji antihipertenzivima (uglavnom lekovima koji deluju na sistem renin-angiotenzin, beta blokatorima, antagonistima kalcijuma i diureticima) bez povećanja učestalosti ortostatske hipotenzije. Ipak se savetuje oprez prilikom započinjanja istovremene primene antihipertenziva, i pacijente treba pratiti zbog moguće pojave neželjenih reakcija.

Digoksin

Nije bilo značajnog uticaja na koncentraciju digoksina, supstrata P-glikoproteina u stanju ravnoteže, pri istovremenoj primeni sa 8 mg silodosina jednom dnevno. Nije potrebno prilagođavanje doze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Nije primenjivo budući da je silodosin namenjen isključivo muškarcima.

Plodnost

U kliničkim ispitivanjima je primećena pojava ejakulacije sa smanjenom količinom semene tečnosti ili bez nje tokom terapije silodosinom (videti odeljak 4.8) kao posledica farmakodinamskih svojstava silodosina.

Pre započinjanja terapije treba obavestiti pacijenta da može doći do pojave ovog dejstva koje privremeno utiče na plodnost muškarca.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Silodosin ima neznatan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba obavestiti o mogućoj pojavi simptoma koji se mogu javiti usled posturalne hipotenzije (kao što je vrtoglavica) i upozoriti ih da ne upravljaju motornim vozilima i mašinama dok ne utvrde kako silodosin deluje na njih.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost silodosina je procenjivana u četiri dvostruko slepe kontrolisane kliničke studije faze II-III (koje su sprovedene kod 931 pacijenta koji su primali 8 mg silodosina jednom dnevno i 733 pacijenta koji su primali placebo) i u dve dugotrajne otvorene studije produžene faze. Ukupno je 1581 pacijent primio silodosin u dozi od 8 mg jednom dnevno, uključujući 961 pacijenta kod kojih je izloženost trajala najmanje 6 meseci, a 384 pacijenta je bilo izloženo leku godinu dana.

Najčešće neželjene reakcije prijavljene tokom primene silodosina u kliničkim ispitivanjima kontrolisanim placebom i tokom dugotrajne primene su bile poremećaji ejakulacije kao što je retrogradna ejakulacija i anejakulacija (smanjena količina ili odsustvo semene tečnosti), koje su se javljale sa učestalošću od 23%. Ovo može privremeno da utiče na plodnost kod muškaraca. Promena je reverzibilna i nestaje nakon par dana od prekida terapije (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U sledećoj tabeli navedene su neželjene reakcije koje su zabeležene u svim kliničkim ispitivanjima kao i širom sveta nakon stavljanja leka u promet kada postoji opravdana uzročna povezanost sa primenom silodosina. Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti na osnovu sledeće konvencije: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti zabeležena neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

	<i>Veoma često</i>	<i>Često</i>	<i>Povremeno</i>	<i>Retko</i>	<i>Veoma retko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>					reakcije alergijskog tipa, uključujući oticanje lica, otečen jezik i otok ždrela ¹	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			smanjen libido			
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		vrtoglavica		sinkopa, gubitak svesti ¹		
<i>Kardiološki poremećaji</i>			tahikardija ¹	palpitacije ¹		
<i>Vaskularni poremećaji</i>		ortostatska hipotenzija	hipotenzija ¹			

<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		zapušen nos				
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		dijareja	mučnina suva usta			
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			izmenjene vrednosti laboratorijskih testova funkcije jetre ¹			
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			osip na koži ¹ , pruritus ¹ , urtikarija ¹ , promene na koži izazvane lekom ¹			
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	poremećaji ejakulacije, uključujući retrogradnu ejakulaciju, anejakulacija		erektilna disfunkcija			
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>						intraoperativni <i>Floppy Iris</i> sindrom (IFIS)

¹ neželjene reakcije zabeležene u spontanom prijavljivanju nakon stavljanja leka u promet širom sveta (učestalost je izračunata na osnovu događaja zabeleženih u kliničkim ispitivanjima faza I-IV i neintervencijskim ispitivanjima).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Ortostatska hipotenzija

Učestalost pojave ortostatske hipotenzije u placebo kontrolisanim kliničkim studijama iznosila je 1,2% kod ispitanika koji su primali siladosin i 1,0% u placebo grupi. Ortostatska hipotenzija može povremeno da dovede do sinkope (videti odeljak 4.4).

Intraoperativni floppy Iris sindrom (IFIS)

IFIS je prijavljen tokom operacije katarakte (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Primena silodosina je procenjivana u dozama do 48 mg dnevno kod zdravih muškaraca. Neželjena reakcija koja je ograničavala povećanje doze bila je ortostatska hipotenzija.

Ako je do uzimanja prekomerne doze došlo nedavno, može se razmotriti izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca. Ukoliko predoziranje silodosinom izazove hipotenziju, treba primeniti kardiovaskularne suportivne mere. Dijaliza nije od velike koristi zato što se silodosin u velikoj meri (96,6%) vezuje za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: urološki lekovi, antagonisti alfa-adrenergičkih receptora

ATC šifra: G04CA04

Mehanizam dejstva

Silodosin je izrazito selektivan za alfa_{1A}-adrenergičke receptore koji su primarno smešteni u prostati, bazi mokraćne bešike, telu bešike, kapsuli prostate i prostatičnom delu uretre. Blokiranje ovih alfa_{1A}-adrenergičkih receptora izaziva opuštanje glatkih mišića u ovim tkivima, čime se smanjuje otpor bešike, a bez uticaja na kontraktilnost glatkog mišića detrusora. Ovo utiče na poboljšanje simptoma usled nakupljanja urina (iritacija) i pražnjenja bešike (opstrukcija) (simptomi donjeg urinarnog trakta, (engl. *lower urinary tract symptoms*, LUTS)) koji su povezani sa benignom hiperplazijom prostate.

Silodosin ima značajno manji afinitet prema alfa_{1B}-adrenergičkim receptorima koji su primarno smešteni u kardiovaskularnom sistemu. U *in vitro* uslovima je dokazano da je odnos stepena vezivanja silodosina za alfa_{1A} receptore i alfa_{1B} receptore (alfa_{1A} : alfa_{1B}) izuzetno veliki (162:1).

Klinička efikasnost i bezbednost

U dvostruko slepom, placebom kontrolisanom, kliničkom ispitivanju faze II za određivanje doze u kome su primenjivane doze silodosinom od 4 ili 8 mg jednom dnevno, primećeno je veće poboljšanje indeksa simptoma na skali Američke urološke asocijacije (engl. *american urologic association*, AUA) sa silodosinom primenjenim u dozi od 8 mg (-6,8±5,8, n=90; p=0,0018) i silodosinom u dozi od 4 mg (-5,7±5,5, n=88; p=0,0355) u poređenju sa placebom (-4,0±5,5, n=83).

Preko 800 pacijenata sa umerenim do teškim simptomima BHP ((na osnovu rezultata međunarodne skale za procenu simptoma prostate (engl. *international prostate symptom score*, IPSS), početna vrednost ≥13) primalo je 8 mg silodosina jednom dnevno u dva, placebom kontrolisana, klinička ispitivanja faze III, sprovedena u SAD i u jednom, placebom i aktivnom grupom kontrolisanom, kliničkom ispitivanju, sprovedenom u Evropi. U svim ispitivanjima pacijenti kod kojih nije postignut odgovor na terapiju placebom tokom četvoronedeljne uvodne faze su randomizovani da primaju ispitivanu terapiju. U svim ispitivanjima pacijenti koji su lečeni silodosinom su nakon 12 nedelja terapije osetili veće ublažavanje simptoma BHP povezanih sa nakupljanjem urina (iritacije) i pražnjenjem bešike (opstrukcije) u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. Podaci zabeleženi u populaciji predviđenoj za lečenje (*intent-to-treat*) navedeni su u sledećoj tabeli:

Ispitivanje	Terapijska grupa	Broj pacijenata	IPSS Ukupan rezultat			IPSS Simptomi iritacije		IPSS Simptomi opstrukcije	
			Početna vrednost (±SD)	Promene u odnosu na početnu vrednost	Razlika (95 % CI) u odnosu na placebo	Promene u odnosu na početnu vrednost	Razlika (95 % CI) u odnosu na placebo	Promene u odnosu na početnu vrednost	Razlika (95 % CI) u odnosu na placebo
SAD-1	Silodosin	233	22 ± 5	-6,5	-2,8*	-2,3	-0,9*	-4,2	-1,9*

	Placebo	228	21 ± 5	-3,6	(-3,9; -1,7)	-1,4	(-1,4; -0,4)	-2,2	(-2,6; -1,2)
SAD-2	Silodosin	233	21 ± 5	-6,3	-2,9*	-2,4	-1,0*	-3,9	-1,8*
	Placebo	229	21 ± 5	-3,4	(-4,0; -1,8)	-1,3	(-1,5; -0,6)	-2,1	(-2,5; -1,1)
Evropa	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)
	Placebo	185	19 ± 4	-4,7		-1,8		-2,9	

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

U aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju sprovedenom u Evropi pokazalo se da silodosin u dozi od 8 mg jednom dnevno nije bio inferioran u odnosu na tamsulosin u dozi od 0,4 mg jednom dnevno: prilagođena prosečna razlika (95 % CI) u ukupnom rezultatu IPSS između terapija u populacijama prema protokolu bila je 0,4 (-0,4 do 1,1). Stopa odgovora (tj. poboljšanje ukupnog rezultata IPSS za najmanje 25%) bila je značajno veća u silodosin (68%) i tamsulosin (65%) grupi u poređenju sa placebom (53%).

U dugotrajnoj otvorenoj produženoj fazi ovih kontrolisanih ispitivanja u kojoj su pacijenti dobijali silodosin do godinu dana, poboljšanje simptoma nastalo primenom silodosina u 12. nedelji terapije zadržalo se tokom godinu dana.

U kliničkom ispitivanju faze IV sprovedenom u Evropi, sa prosečnim ukupnim rezultatom IPSS od 18,9 bodova na početku studije, 77,1% pacijenata je pokazalo odgovor na terapiju silodosinom (što je procenjeno na osnovu promene ukupnog rezultata IPSS u odnosu na vrednosti na početku studije od najmanje 25%). Kod približno polovine pacijenata zabeleženo je poboljšanje većine neprijatnih simptoma na koje su se žalili pacijenti na početku terapije (tj. nokturija, učestalo mokrenje, slab mlaz urina, hitan nagon za mokrenje, curenje urina i nepotpuno pražnjenje bešike), što je procenjeno na osnovu upitnika ICS (engl. *international continence society*) za muškarce.

Nije bilo zabeleženo značajnije smanjenje krvnog pritiska u ležećem položaju ni u jednom ispitivanju sprovedenom sa silodosinom.

Silodosin u dozama od 8 mg i 24 mg dnevno nije imao statistički značajan uticaj na EKG intervale ili repolarizaciju srca u odnosu na placebo.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja sa silodosinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod BPH (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni kod pedijatrijske populacije).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika silodosina i njegovih glavnih metabolita je procenjivana kod odraslih muškaraca sa i bez BHP nakon jednokratne i višestrukih primena doza u opsegu od 0,1 mg do 48 mg dnevno. Farmakokinetika silodosina je linearna u ovom opsegu doza.

Izloženost glavnom metabolitu u plazmi, silodosin glukuronidu (KMD-3213G), u stanju ravnoteže je oko 3 puta veća od izloženosti osnovnoj supstanci. Silodosin postiže stanje ravnoteže nakon 3 dana, a njegov metabolit glukuronid nakon 5 dana terapije.

Resorpcija

Silodosin se nakon oralne primene dobro resorbuje i resorpcija je proporcionalna dozi. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 32 %.

Jedna *in vitro* studija sa Caco-2 ćelijama pokazala je da je silodosin supstrat P-glikoproteina.

Hrana smanjuje vrednost $C_{\max}$ za približno 30%, produžava $t_{\max}$ za približno 1 sat i ima mali uticaj na vrednost AUC.

Kod zdravih muškaraca ciljne starosne dobi (n=16, prosečna starost 55±8 godina) nakon oralne primene 8 mg jednom dnevno, neposredno posle doručka tokom 7 dana, dobijeni su sledeći farmakokinetički parametri: $C_{\max}$ 87±51 nanogram/ml (sd), $t_{\max}$ 2,5 sati (opseg 1,0-3,0), vrednost AUC 433±286 nanogram x sat/ml.

Distribucija

Silodosin ima volumen distribucije od 0,81 l/kg i 96,6% se vezuje za proteine plazme. Ne distribuira se u krvne ćelije.

Vezivanje za proteine silodosin-glukuronida je 91%.

Biotransformacija

Silodosin se ekstenzivno metaboliše putem glukuronidacije (UGT2B7), pod uticajem alkohol i aldehyd dehidrogenaze i preko oksidativnih puteva, najviše putem CYP3A4. Glavni metabolit u plazmi, glukuronid konjugat silodosina (KMD-3213G), koji se pokazao aktivnim u *in vitro* uslovima, ima produženo poluvreme eliminacije (oko 24 sata) i postiže približno 4 puta veće koncentracije u plazmi od silodosina. *In vitro* podaci ukazuju na to da silodosin nema potencijal da inhibira ili indukuje sisteme enzima citohroma P450.

Eliminacija

Nakon oralne primene ^{14}C -obeženog silodosina, otkrivena radioaktivnost nakon 7 dana je bila približno 33,5% u urinu i 54,9% u fecesu. Klirens silodosina iz organizma iznosi približno 0,28 l/sat/kg. Silodosin se uglavnom izlučuje u obliku metabolita, a veoma male količine nepromenjenog leka se mogu naći u urinu. Terminalno poluvreme eliminacije silodosina iznosi približno 11 sati, a njegovog metabolita glukuronida približno 18 sati.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Izloženost silodosinu i njegovim glavnim metabolitima ne menja se značajno sa godinama, čak ni kod ispitanika starijih od 75 godina.

Pedijatrijska populacija

Primena silodosina nije procenjivana kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Oštećenje funkcije jetre

U jednom ispitivanju primene jednokratne doze farmakokinetika silodosina nije bila izmenjena kod devet pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Plough* skor od 7 do 9), u poređenju sa devet zdravih ispitanika. Rezultate ove studije treba oprezno tumačiti zato što su uključeni pacijenti imali neizmenjene biohemijske parametre, koji su ukazivali na očuvanu funkciju metabolizma, a svrstani su u grupu sa umerenim oštećenjem funkcije jetre na osnovu prisustva ascitesa i hepatičke encefalopatije.

Farmakokinetika silodosina kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre nije istraživana.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju primene jednokratne doze izloženost silodosinu (nevezanom) kod ispitanika sa blagim (n=8) i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (n=8) dovela je, u proseku, do povećanja vrednosti $C_{\max}$ (1,6 puta) i AUC (1,7 puta) u odnosu na osobe sa očuvanom funkcijom bubrega (n=8). Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (n=5) povećanje izloženosti se ogledalo u povećanju vrednosti $C_{\max}$ 2,2 puta i vrednosti AUC 3,7 puta. Izloženost glavnim metabolitima, silodosin glukuronidu i KMD3293, takođe je bila povećana.

Praćenje koncentracije u plazmi tokom kliničkog ispitivanja faze III pokazalo je da se koncentracija ukupnog silodosina nakon 4 nedelje terapije nije promenila kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega

(n=70) u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega (n=155), dok se koncentracija u proseku udvostručila kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (n=7).

Pregled podataka o bezbednosti kod pacijenata uključenih u sva klinička ispitivanja ne ukazuje na to da blago oštećenje funkcije bubrega (n=487) predstavlja dodatan bezbednosni rizik tokom terapije silodosinom (kao što su rizik od povećanja učestalosti vrtoglavice ili ortostatske hipotenzije) u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega (n=955).

Prema tome, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Pošto postoje ograničena iskustva sa primenom kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (n=35), preporučuje se primena manje početne doze silodosina od 4 mg. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega se ne preporučuje primena silodosina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, karcinogenog, mutagenog i teratogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Dejstva kod životinja (koja su se ispoljila na štitastoj žlezdi kod glodara) uočena su samo pri izloženosti za koju se smatra da je dovoljno veća od maksimalne izloženosti kod ljudi, tako da to ima malo značaja za kliničku upotrebu. Kod mužjaka pacova zabeležena je smanjena plodnost pri izloženostima koje su bile dvostruko veće u odnosu na izloženost kod ljudi pri primeni maksimalnih preporučenih doza. Primećeno dejstvo je bilo reverzibilno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule, tvrde:

Manitol

Skrob, preželatinizovani (kukuruzni)

Magnezijum-stearat

Polisorbat 80

Magnezijum-aluminometasilikat

Butilhidroksitoluen.

Sastav tela i kape kapsule:

Želatin;

Titan-dioksid (E171).

Sastav mastila:

Šelak;

Propilenglikol;

Amonijak, rastvor koncentrovani;

Gvožđe-oksidi, crni (E172);

Kalijum-hidroksid.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je beli neprovidni PVC/PE.EVOH.PE/Aclar-Alu blister sa 10 kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 kapsula, tvrdih (ukupno 30 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD
Viline vode bb, Beograd-Palilula

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Fenanta, 4 mg, kapsule, tvrde: 000461412 2023

Fenanta, 8 mg, kapsule, tvrde: 000461413 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.05.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2026.