

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Urorec[®], 4 mg, kapsule, tvrde
Urorec[®], 8 mg, kapsule, tvrde

INN: silodosin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Urorec, 4 mg, kapsula, tvrda:
Jedna kapsula sadrži 4 mg silodosina.

Urorec, 8 mg, kapsula, tvrda:
Jedna kapsula sadrži 8 mg silodosina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Urorec, 4 mg, kapsula, tvrda:

Žute, neprovidne, tvrde želatinske kapsule, veličine 3. Sadržaj kapsule: bele do bledožućkaste fine čestice i/ili prašak.

Urorec, 8 mg, kapsula, tvrda:

Bele, neprovidne, tvrde želatinske kapsule veličine 0. Sadržaj kapsule: bele do bledožućkaste fine čestice i/ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje znakova i simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP) kod odraslih muškaraca.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Stariji pacijenti

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

Pacijenti sa oštećenjem 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 dnevno, koja se može povećati na 8 mg dnevno nakon nedelju dana terapije u zavisnosti od odgovora pacijenta. Ne preporučuje se primena ovog leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre nema potrebe za prilagođavanjem doze. Zbog nedovoljnog broja podataka, ne preporučuje se primena leka Urorec kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primena leka Urorec nije relevantna u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji benigne hiperplazije prostate.

Način primene

Oralna upotreba.

Kapsulu treba popiti uz obrok, po mogućstvu u isto vreme svakog dana. Kapsulu ne treba lomiti niti žvakati, već je treba progutati celu, 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 (IFIS, jedan oblik sindroma suženih zenica) je primećen tokom operacije katarakte kod nekih pacijenata koji su na terapiji ili su prethodno lečeni α_1 -blokatorima. IFIS može dovesti do komplikacija tokom operacije.

Započinjanje terapije silodosinom se ne preporučuje kod pacijenata koji imaju zakazanu operaciju katarakte. Preporučuje se prekid terapije α_1 -blokatorima u trajanju od 1-2 nedelje pre operacije katarakte, ali koristi i trajanje prekida terapije pre operacije katarakte još uvek nisu utvrđeni.

Tokom preoperativne pripreme timovi hirurga i oftalmologa treba da provere da li je i kada pacijent primao silodosin, kako bi u tom slučaju bile preduzete odgovarajuće mere za saniranje IFIS tokom operacije.

Ortostatski efekti

Incidenca ortostatskih efekata tokom primene silodosina je veoma mala. Ipak, može doći do snižavanja krvnog pritiska kod pojedinih pacijenata, što u retkim slučajevima može dovesti do sinkope. Kada se pojave prvi znaci ortostatske hipotenzije (kao što je vrtoglavica pri promeni položaja), pacijent treba da sedne ili legne i ostane u tom položaju do prestanka simptoma. Ne preporučuje se primena silodosina kod pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom.

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

Budući da nema podataka o primeni ovog leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, ne preporučuje se primena silodosina kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Karcinom prostate

Budući da benigna hiperplazija prostate i karcinom prostate mogu imati iste simptome i mogu da se razviju u isto vreme, pacijente za koje se sumnja da imaju BHP treba pregledati pre započinjanja terapije silodosinom, da bi se isključilo postojanje karcinoma prostate. Digitalni rektalni pregled i, ako je potrebno, određivanje specifičnog antigena prostate (PSA), treba da prethodi početku terapije, a kasnije ih treba sprovoditi u određenim vremenskim intervalima.

Terapija silodosinom može dovesti do smanjenja količine semene tečnosti koja se oslobađa tokom orgazma, što privremeno može da utiče na plodnost muškarca. Ovi efekti nestaju po prekidu 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 inhibišu (kao što su: ketokonazol, itrakonazol, ritonavir ili ciklosporin) ili indukuju (rifampicin, barbiturati, karbamazepin, fenitoin) ove enzime kao i transporteri mogu da utiču na koncentracije silodosina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi.

Alfa-blokatori

Nema odgovarajućih podataka o bezbednoj primeni silodosina zajedno sa drugim antagonistima α -adrenergičkih receptora. Stoga se ne preporučuje istovremena primena leka Urorec i drugih antagonista α -adrenergičkih receptora.

Inhibitori CYP3A4

U jednoj studiji interakcije, pri istovremenoj primeni jakog inhibitora CYP3A4 (ketokonazol 400 mg) primećeno je povećanje maksimalne koncentracije silodosina u plazmi 3,7 puta, kao i 3,1 puta veća izloženost silodosinu (npr. PIK). Stoga se ne preporučuje istovremena primena sa jakim inhibitorima CYP3A4 (kao što su ketokonazol, itrakonazol, ritonavir ili ciklosporin).

Pri istovremenoj primeni silodosina i umereno jakih inhibitora CYP3A4 kao što je diltiazem, primećeno je povećanje vrednosti PIK silodosina za približno 30%, dok se vrednosti C_{max} i poluvreme eliminacije nisu promenile. 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 jednoj placebo kontrolisanoj studiji, kod 24 osobe između 45 i 78 godina starosti koje su primale silodosin, istovremena primena sildenafilila od 100 mg ili tadalafilila od 20 mg nije dovela do klinički značajnih smanjenja sistolnog ili dijastolnog krvnog pritiska, što je mereno ortostatskim testovima (u stojećem položaju u odnosu na ležeći položaj). Kod osoba starijih od 65 godina, srednje vrednosti smanjenja u različitim vremenskim intervalima iznosila su između 5 i 15 mmHg (kod sistolnog pritiska) i između 0 i 10 mmHg (kod dijastolnog pritiska). Pozitivni rezultati ortostatskih testova bili su samo malo češći u slučaju istovremene primene ovih lekova, međutim, nije došlo do pojave simptomatske ortostaze ili nesvestice. Savetuje se praćenje pacijenata koji istovremeno uzimaju inhibitore PDE-5 i silodosin, zbog moguće pojave neželjenih reakcija.

Antihipertenzivi

U programu kliničkih studija, mnogi pacijenti su istovremeno primali terapiju antihipertenzivima (uglavnom lekovima koji deluju na renin-angiotenzin sistem, beta blokatorima, antagonistima kalcijuma i diureticima) bez povećanja incidence ortostatske hipotenzije. Ipak se savetuje oprez pri započinjanju istovremene primene antihipertenziva, zbog moguće pojave neželjenih reakcija.

Digoksin

Nije došlo do značajne promene nivoa digoksina, supstrata P-glikoproteina, u stanju dinamičke ravnoteže, pri istovremenoj primeni sa silodosinom od 8 mg jednom dnevno. Nije potrebno prilagođavanje doze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Nije primenljivo, budući da je silodosin namenjen samo muškarcima.

Fertilitet

U kliničkim studijama je primećena pojava ejakulacije sa smanjenom količinom ili bez semene tečnosti tokom terapije silodosinom (videti odeljak 4.8), kao posledica farmakodinamičkih svojstava silodosina. Pre započinjanja terapije treba obavestiti pacijente da može doći do ispoljavanja ovog efekta koji privremeno utiče na plodnost muškarca.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Urorec ima blag do umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama; stoga, pacijente treba informisati o mogućoj pojavi simptoma koji se mogu javiti usled posturalne hipotenzije (kao što je vrtoglavica) i posavetovati 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 4 dvostruko slepe kontrolisane kliničke studije faze II-III (u kojima je učestvovao 931 pacijent koji je primao silodosin 8 mg jednom dnevno i 733 pacijenta koji su primali placebo), i u 2 dugoročne otvorene studije sa produženim fazama. Ukupno je 1581 pacijent primao silodosin u dozi od 8 mg jednom dnevno, od kojih je kod 961 pacijenta izloženost trajala 6 meseci, a kod 384 pacijenta godinu dana.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod primene silodosina u placebo kontrolisanim kliničkim studijama i tokom dugotrajne primene su bili poremećaji ejakulacije kao što je retrogradna ejakulacija i anejakulacija (smanjen volumen ili odsustvo semene tečnosti), koji su se javljali sa učestalošću od 23%. Ova pojava koja može privremeno da utiče na plodnost muškarca je reverzibilna i nestaje nakon par dana od prekida terapije (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli ispod su navedene neželjene reakcije prijavljene u svim kliničkim studijama i neželjene reakcije iz postmarketinškog iskustva širom sveta, a kod kojih je utvrđena opravdana uzročna povezanost sa primenom silodosina. Neželjene reakcije su navedene po sistemima organa u skladu sa MedDRA klasifikacijom i po učestalosti, na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); veoma retko ($< 1/10,000$), i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe neželjene reakcije su navedene od ozbiljnih do blagih.

	<i>Veoma česte</i>	<i>Česte</i>	<i>Povremene</i>	<i>Retke</i>	<i>Veoma retke</i>	<i>Nije poznato</i>
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>					Alergijske reakcije koje uključuju oticanje lica, jezika i farinksa ¹	
<i>Psijatrijski poremećaji</i>			Smanjen libido			
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Vrtoglavica		Sinkopa i 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>		Zapušenost nosa				
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		Dijareja	Mučnina Suvoća usta			

	<i>Veoma česte</i>	<i>Česte</i>	<i>Povremene</i>	<i>Retke</i>	<i>Veoma retke</i>	<i>Nije poznato</i>
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>					Alergijske reakcije koje uključuju oticanje lica, jezika i farinksa ¹	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			Abnormalni testovi funkcije jetre ¹			
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			Osip na koži ¹ Pruritus ¹ Urtikarija ¹ Erupcija na koži izazvana lekom ¹			
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Poremećaji ejakulacije, koji obuhvataju retrogradnu ejakulaciju i anejakulaciju		Erektalna disfunkcija			
<i>Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije</i>						Intraoperativni <i>Floppy Iris</i> sindrom

¹ – Neželjene reakcije primećene tokom postmarketinškog iskustva, spontanim prijavljivanjem (učestalost izračunata prema događajima prijavljivanim tokom faza I-IV kliničkih studija i neintervencijskih studija)

Opis odabranih neželjenih reakcija

Ortostatska hipotenzija

Incidenca ortostatske hipotenzije u placebo kontrolisanim kliničkim studijama iznosila je 1,2% kod silodosina i 1,0% kod placeba. 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 je bila ortostatska hipotenzija. U slučajevima kada je lek primenjen nedavno, treba izazvati povraćanje ili pristupiti ispiranju želuca. Ukoliko predoziranje silodosinom izazove hipotenziju, treba primeniti kardiovaskularne suportivne mere. Dijaliza nije od velike koristi, budući da se silodosin u velikoj meri vezuje za proteine plazme (96,6%).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Urološki lekovi, antagonisti alfa-adrenergičkih receptora

ATC šifra: G04CA04

Mehanizam dejstva

Silodosin je visoko selektivan za α_{1A} -adrenergičke receptore koji su primarno smešteni u prostati, bazi bešike, vratu mokraćne bešike, kapsuli prostate i prostatičnom delu uretre. Blokiranje ovih α_{1A} -adrenergičkih receptora izaziva opuštanje glatkih mišića u ovim tkivima, čime se smanjuje otpor mokraćne bešike, a bez uticaja na kontraktinost mišića detrusora. Ovo utiče na poboljšanje simptoma usled nakupljanja urina (iritacije) i pražnjenja bešike (opstrukcije) (simptomi nižeg urinarnog trakta, LUTS), povezanih sa benignom hiperplazijom prostate.

Silodosin ima značajno manji afinitet prema α_{1B} -adrenergičkim receptorima koji su primarno smešteni u kardiovaskularnom sistemu. *In vitro* je dokazano da je $\alpha_{1A} : \alpha_{1B}$ stopa vezivanja silodosina izuzetno visoka (162:1).

Kliničke studije

U fazi II određivanja doze u okviru duplo slepe, placebo kontrolisane kliničke studije u kojoj su primenjivane doze silodosina od 4 mg ili 8 mg jednom dnevno, primećeno je veće poboljšanje indeksa simptoma na skali Američke urološke asocijacije (AUA) primenom silodosina od 8 mg (-6,8±5,8, n=90; p=0,0018) i silodosina 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 ili teškim simptomima BPH (na osnovu rezultata Internacionalne skale za procenu simptoma prostate IPSS, čija je vrednost na početku studije bila ≥ 13) je primalo 8 mg silodosina jednom dnevno u dve placebo kontrolisane kliničke studije faze III, koje su sprovedene u SAD i u jednoj kliničkoj studiji sa placebo i aktivnom kontrolnom grupom koja je sprovedena u Evropi. U svim studijama, pacijenti koji nisu odgovorili na terapiju placebom tokom četvoronedeljne uvodne faze su randomizovani da primaju studijsku terapiju. U svim studijama, pacijenti koji su lečeni silodosinom su nakon 12 nedelja terapije osetili veće ublažavanje simptoma BPH povezanih sa nakupljanjem urina (iritacije) i pražnjenjem bešike (opstrukcije) u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. Podaci prikupljeni u Intent-to-treat populaciji su dati u tabeli ispod:

Studija	Lečena grupa	Broj pacijenata	IPSS Ukupan rezultat			IPSS Simptomi iritacije		IPSS Simptomi opstrukcije	
			Vrednost na početku studije (\pm SD)	Promena u odnosu na početak	Razlika (95 % CI) u odnosu na placebo	Promena u odnosu na početak	Razlika (95 % CI) u odnosu na placebo	Promena u odnosu na početak	Razlika (95 % CI) u odnosu na placebo
US-1	Silodosin	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	Silodosin	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	
Evropa	Silodosin	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)
	Tamsulosin	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 u odnosu na placebo; ° p =0,002 u odnosu na placebo

U aktivno kontrolisanoj kliničkoj studiji sprovedenoj u Evropi, pokazalo se da primena silodosina od 8 mg jednom dnevno nije bila inferiorna u odnosu na tamsulosin 0,4 mg jednom dnevno: prilagođena prosečna razlika (95% CI) u ukupnom rezultatu IPSS između populacija u protokolu bila je 0,4 (-0,4 do 1,1). Stopa odgovora (tj. poboljšanje IPSS ukupnog rezultata najmanje 25%) je bila značajno viša u silodosin (68 %) i tamsulosin (65%) grupi u odnosu na placebo (53%).

U dugoročnoj otvorenoj produženoj fazi ovih kontrolisanih studija u kojoj su pacijenti primali silodosin i do godinu dana, poboljšanje simptoma nastalo nakon 12 nedelja lečenja je održano tokom 1 godine.

U fazi IV kliničke studije sprovedene u Evropi, sa srednjom vrednošću IPSS ukupnog rezultata na početku studije od 18,9; 77,1 % pacijenata je pokazalo odgovor na terapiju silodosinom (procenjeno na osnovu promene vrednosti IPSS ukupnog rezultata od najmanje 25% u odnosu na vrednost na početku studije). Kod približno polovine pacijenata prijavljeno je poboljšanje najneprijatnijih simptoma BHP na koje su se žalili na početku studije (npr. nokturija, učestalo mokrenje, slab mlaz urina, hitan nagon na mokrenje, curenje urina i nepotpuno pražnjenje bešike), procenjeno na osnovu ICS upitnika.

Nije bilo značajnih snižavanja krvnog pritiska u ležećem položaju u svim kliničkim studijama sprovedenim 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 je izuzela obavezu podnošenja rezultata studija sa lekom Urorec na 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 BPH nakon višestrukih primena doza u opsegu od 0,1 mg do 48 mg dnevno. Farmakokinetika silodosina je

linearna u ovom spektru doza. Izloženost glavnom metabolitu u plazmi, silodosin glukuronidu (KMD-3213G), u stanju ravnoteže je oko 3 puta veća od izloženosti silodosinu. Silodosin postiže stanje ravnoteže nakon 3 dana, a njegov glukuronid nakon 5 dana lečenja.

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 C_{max} za približno 30%, produžava t_{max} za približno 1 sat i ima mali uticaj na vrednost PIK.

Kod zdravih muškaraca ciljane starosne dobi (n=16, prosečna starost 55±8 godina) nakon oralne primene 8 mg jednom dnevno odmah nakon doručka tokom 7 dana dobijeni su sledeći farmakokinetički parametri: C_{max} 87±51 ng/ml (sd), t_{max} 2,5 sata (opseg 1,0-3,0), PIK 433±286 ng • h/ml.

Distribucija

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

91% silodosin glukuronida se vezuje za proteine.

Biotransformacija

Silodosin se ekstenzivno metaboliše putem glukuronidacije (UGT2B7), pod uticajem alkohol i aldehid dehidrogenaze i preko oksidativnih puteva, najviše CYP3A4. Glavni metabolit u plazmi, glukuronid konjugat silodosina (KMD-3213G), koji se pokazao aktivnim *in vitro*, 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 inhibiše ili indukuje sisteme enzima citohroma P450.

Eliminacija

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

Posebne populacije

Stariji pacijenti

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

Pedijatrijski pacijenti

Silodosin nije procenjivan kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju primene pojedinačne doze, farmakokinetika silodosina se nije promenila kod 9 pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Plough rezultati od 7 do 9), u poređenju sa 9 zdravih osoba. Rezultate ove studije treba tumačiti oprezno, budući da su uključeni pacijenti imali normalne biohemijske parametre, koji su ukazivali na normalnu funkciju metabolizma, a klasifikovani su u grupu sa umerenim oštećenjem funkcije jetre na osnovu ascitesa i hepatičke encefalopatije.

Farmakokinetika silodosina kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre nije ispitivana.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Praćenje nivoa u plazmi tokom faze III kliničke studije pokazalo je da se nivoi ukupnog silodosina nakon 4 nedelje lečenja nisu promenili kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (n=70) u odnosu na

pacijente sa normalnom funkcijom bubrega (n=155), dok su se nivoi u proseku udvostručili kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (n=7).

Pregled podataka o bezbednosti kod pacijenata uključenih u sve kliničke studije ne ukazuje na to da blago oštećenje funkcije bubrega (n=487) predstavlja dodatan bezbednosni rizik tokom terapije silodosinom (rizik od povećanja incidence vrtoglavice ili ortostatske hipotenzije) u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega (n=955). Stoga, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Budući da nema dovoljno iskustva sa pacijentima sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (n=35), preporučuje se primena niže početne doze silodosina od 4 mg. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ne preporučuje se primena leka Urorec.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci nisu otkrili posebne opasnosti za ljude na osnovu konvencionalnih studija farmakološke bezbednosti, karcinogenog, mutagenog i teratogenog potencijala. Primećeni su uticaji kod životinja (koji su se ispoljili na tiroidnoj žlezdi kod glodara) samo pri znatno većim izloženostima od maksimalnih izloženosti kod ljudi, što nije od značaja za kliničku primenu leka.

Kod mužjaka pacova, primećen je smanjen fertilitet pri dvostruko većim izloženostima u odnosu na izloženost kod ljudi pri primeni maksimalnih preporučenih doza. Primećeni efekat je bio reverzibilan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Urorec, 4 mg, kapsula, tvrda:

Sadržaj kapsule:

manitol (E421)

skrob, preželatinizovan (sadrži: kukuruzni skrob preželatinizovan 1500 i kukuruzni skrob preželatinizovan PCSTTMPC-10),

magnezijum – stearat

natrijum-laurilsulfat

Telo i kapa kapsule:

želatin,

titan-dioksid E171,

gvožđe(III)-oksid, žuti E172

Urorec, 8 mg, kapsula, tvrda:

Sadržaj kapsule:

manitol (E421)

skrob, preželatinizovan (sadrži: kukuruzni skrob preželatinizovan 1500 i kukuruzni skrob preželatinizovan PCSTTMPC-10),

magnezijum – stearat

natrijum-laurilsulfat

Telo i kapa kapsule:

želatin

titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati lek u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Alu blister koji sadrži 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 kapsula) 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

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD

Batajnički drum 5A, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Urorec, 4 mg, kapsula, tvrda: 515-01- 04161-17-001

Urorec, 8 mg, kapsula, tvrda: 515-01- 04163-17-001

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

Datum prve dozvole:

Urorec, 4 mg, kapsula, tvrda: 04.03.2013.

Urorec, 8 mg, kapsula, tvrda: 04.03.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

Urorec, 4 mg, kapsula, tvrda: 21.09.2018.

Urorec, 8 mg, kapsula, tvrda: 21.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2018.