ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

УРОРЕК

(UROREC®)

Склад:

діюча речовина: 1 капсула містить 4 мг або 8 мг силодозину;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), крохмаль пептизований кукурудзяний, вода очищена, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, желатин, титану діоксид (Е 171), для дозування 4 мг заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули тверді, що містять 4 мг силодозину,

капсули тверді, що містять 8 мг силодозину.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи α-адренорецепторів. Силодозин.

Код АТХ G04C A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Силодозин є препаратом високої вибіркової дії, антагоністом $\alpha 1_A$-адренорецепторів, що містяться переважно у передміхуровій залозі, на дні сечового міхура, в шийці сечового міхура, в капсулі простати і передміхуровій частині уретри. Блокада даних α_{1A}-адренорецепторів забезпечує розслаблення гладкої мускулатури цього відділу, що, у свою чергу, підвищує швидкість відтоку сечі, не впливаючи на скоротливість гладкого м'яза детрузора. Внаслідок чого зникають симптоми подразнення та обструкції, зумовлені доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ).

Силодозин характеризується набагато меншою спорідненістю з $\alpha 1_B$ -адренорецепторами, що локалізуються переважно у тканинах серцево-судинної системи.

Дослідження in vitro показали, що здатність силодозину зв'язуватися з адренорецепторами $\alpha 1A$ і α_{1B} співвідноситься як 162:1.

Достовірно відомо, що поліпшення симптоматики за шкалою Американської урологічної асоціації (АУА) забезпечується при прийомі силодозину в дозі 4 мг або 8 мг значно краще, ніж при прийомі плацебо. Клінічні дослідження, що проводилися в Сполучених Штатах та Європі з силодозином у дозі 8 мг 1 раз на добу, продемонстрували значне зменшення симптомів ДГПЗ як накопичення (подразнення), так і випускання (обструкції) порівняно з плацебо, відповідно до оцінки Міжнародної шкали оцінювання простатичних симптомів (International Prostate Symptom Score, IPSS) через 12 тижнів лікування. Під час клінічних досліджень, проведених у Європі, силодозин у дозі 8 мг 1 раз на добу виявився не менш ефективним за тамсулозин у дозі 0,4 мг 1 раз на добу. Частота позитивної реакції на лікування, тобто покращення за загальною оцінкою IPSS, була значно вищою у групі, що приймала силодозин та тамсулозин, порівняно з плацебо.

У довготривалій відкритій подовженій фазі цих клінічних досліджень, в яких пацієнти отримували силодозин до 1 року, покращення симптомів під впливом силодозину на 12-му тижні лікування зберігалося більше 1 року.

У IV фазі клінічного дослідження, яке проводилося в Європі відповідно до оцінки Міжнародної шкали оцінювання простатичних симптомів, у 77,1 % пацієнтів спостерігався відгук на лікування. Приблизно у половині випадків пацієнти з найбільш надокучливими сиптомами, а саме - ніктурія, підвищення частоти сечовипускання, послаблення потоку, імперативні позиви до сечовипускання, підтікання сечі в кінці акту сечовипускання і неповне випорожнення сечового міхура, повідомили про покращення стану, як зазначено в опитувальнику Міжнародної організації з проблем нетримання сечі (International Continence Society, ICS) для чоловіків.

В усіх клінічних дослідженнях, що проводили за умови прийому силодозину, не спостерігалося істотного зниження артеріального тиску у пацієнта в горизонтальному положенні.

Силодозин у дозі 8 мг та 24 мг на добу порівняно з плацебо не має статистично значущого впливу на інтервали ЕКГ або реполяризацію серця.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні характеристики силодозину та його основних метаболітів оцінювалися при прийомі препарату дорослими пацієнтами чоловічої статі, здоровими або хворими на ДГПЗ, після одноразового та/або багаторазового прийому в дозах від 0,1 мг до 48 мг на добу. У зазначеному діапазоні доз фармакокінетичні характеристики силодозину змінюються лінійно.

Експозиція основного метаболіту, силодозину глюкуроніду (KMD-3213G), у плазмі крові в стані рівноваги в 3 рази більше початкового препарату. Силодозин та його глюкуронід досягають стану рівноваги через 3 дні та 5 днів лікування відповідно.

Абсорбція.

Силодозин у разі перорального введення добре засвоюється організмом, значення абсорбції пропорційне до введеної дози. Абсолютна біологічна доступність препарату становить приблизно 32 %.

Дослідження *in vitro* з клітинами Caco-2 показало, що силодозин є субстратом Р-глікопротеїну.

У разі прийому препарату з їжею значення C_{max} знижується приблизно на 30 %, t_{max} збільшується приблизно на 1 годину, зміна значення AUC не спостерігається. Після перорального прийому 8 мг препарату 1 раз на день одразу після сніданку протягом 7 днів було визначено такі фармакокінетичні показники: C_{max} – 87 ± 51 нг/мл (св), t_{max} – 2,5 години (діапазон 1,0-3,0), AUC – 433 ± 286 нг/год/мл.

Розподіл.

Об'єм розподілу силодозину становить 0,81 л/кг. Силодозин на 96,6 % зв'язується з білками плазми крові. Він не розподіляється у клітинах крові.

Зв’язування з білками силодозину глюкуроніду становить 91 %.

Біологічне перетворення.

Метаболізм силодозину здійснюється за рахунок процесів глюкуронідації (UGT2B7), алкоголь- та альдегіддегідрогенази та окислення, в основному CYP3A4. Головний метаболіт у плазмі крові – кон’югований глюкуронід силодозину (KMD-3213G), активність якого підтверджена *in vitro* – характеризується більш тривалим періодом напіввиведення (приблизно 24 години), його концентрація у плазмі крові приблизно в 4 рази перевищує значення концентрації самого силодозину. Дані *in vitro* вказують на те, що силодозин не чинить інгібуючої або потенціюючої дії на ізоферменти системи цитохрому Р450.

Виведення.

Після перорального прийому силодозину через 7 днів приблизно 33,5 % виводиться з сечею і 54,9 % – з калом. Загальний кліренс силодозину становить приблизно 0,28 л/год/кг. Силодозин виводиться переважно у вигляді метаболітів, і лише вкрай незначний відсоток препарату в незміненому вигляді виводиться із сечею. Термінальний період напіввиведення незміненого препарату та його глюкуронідів становить приблизно 11 годин та 18 годин відповідно.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Характеристики впливу силодозину і його основних метаболітів не залежать від віку пацієнта. Загальний кліренс силодозину зберігається незміненим і в разі прийому препарату пацієнтами віком понад 75 років.

Діти.

Вплив від застосування силодозину не оцінювали у пацієнтів віком до 18 років.

Порушення функції печінки.

Фармакокінетичні характеристики силодозину однакові як у пацієнтів з порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості (оцінка за шкалою Чайлда-П’ю 7-9 балів), так і в здорових добровольців. Результати цього дослідження слід тлумачити з обережністю, оскільки

у пацієнтів були нормальні біохімічні показники, що вказує на нормальну метаболічну функцію, та вони класифікувалися як пацієнти з порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості з огляду на асцит та печінкову енцефалопатію. Фармакокінетика силодозину у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки не вивчалась.

Порушення функції нирок.

Дослідження результатів застосування одноразової дози показало, що значення C_{max} і AUC силодозину (незв'язаного) при прийомі пацієнтами з порушенням функції нирок з помірним або середнім ступенем тяжкості підвищуються в 1,6 і 1,7 раза відповідно порівняно з показниками у пацієнтів з нормально функціонуючими нирками. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок спостерігалося підвищення показників C_{max} у 2,2 раза і AUC – у 3,7 раза. Значення фармакокінетичних характеристик основних метаболітів препарату, силодозину глюкуроніду і KMD3293 також підвищилися.

Концентрація силодозину у плазмі крові після 4 тижнів прийому пацієнтами з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості така ж, як і у пацієнтів з нормально функціонуючими нирками, а у пацієнтів з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості концентрація препарату зростає вдвічі.

Огляд усіх даних з безпеки препарату свідчить про те, що терапія силодозином у разі порушення функції нирок помірного ступеня тяжкості не асоціюється зі зростанням ризику запаморочень або ортостатичної гіпотензії порівняно з терапією пацієнтами з нормально функціонуючими нирками. Отже, корекція дози для пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості не потрібна. У зв'язку з обмеженістю даних про результати прийому препарату пацієнтами з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості початкова рекомендована доза препарату становить 4 мг. Застосування силодозину у терапії пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня не рекомендоване.

Клінічні характеристики.

Показання. Симптоматичне лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до силодозину або будь-якої з допоміжних речовин у складі препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Силодозин активно метаболізується, особливо з CYP3A4, алкогольдегідрогеназою та UGT2B7. Силодозин також виступає субстратом для Р-глікопротеїну. Речовини, які інгібують або

індукують ці ферменти та переносники, можуть вплинути на концентрації у плазмі крові силодозину та його активних метаболітів.

α-блокатори.

Належної інформації про безпеку застосування силодозину в одночасній терапії з антагоністами α-адренорецепторів немає. У зв'язку з цим одночасне застосування з іншими антагоністами α-адренорецепторів не рекомендоване (див. розділ «*Особливості застосування»).*

Інгібітори ізоферментів системи CYP3A4.

За результатами дослідження лікарських взаємодій встановлено, що при одночасному застосуванні із сильнодіючими інгібіторами ізоферментів системи CYP3A4 (кетоконазол, 400 мг) максимальна концентрація силодозину у плазмі крові підвищується в 3,7 раза, а вплив силодозину (значення AUC) підвищується у 3,1 раза. Одночасне застосування із сильнодіючими інгібіторами ізоферментів системи CYP3A4 (як, наприклад, кетоконазол, ітраконазол або ритонавір) не рекомендується.

При одночасному застосуванні силодозину з помірними інгібіторами ізоферментів системи CYP3A4, як, наприклад, дилтіазем, спостерігалося збільшення значення AUC приблизно на 30 %, але значення C_{max} і період напіввиведення залишалися без змін. Дана зміна не має клінічного значення, отже, корекція дози не потрібна.

Інгібітори фосфодіестерази типу 5 (PDE-5).

При одночасному застосуванні силденафілу в дозі 100 мг або тадалафілу в дозі 20 мг спостерігалася мінімальна фармакодинамічна взаємодія, яка не спричиняла клінічно значущого істотного зниження систолічного або діастолічного артеріального тиску відповідно до результатів ортостатичної проби (у вертикальному положенні проти горизонтального положення). У пацієнтів віком понад 65 років середнє зниження в різні моменти часу були між 5 та 15 мм рт.ст. (систолічний) та 0 і 10 мм рт.ст. (діастолічний). Під час одночасного застосування препаратів позитивні ортостатичні проби були не набагато частішими; проте випадків симптоматичної ортостатичної гіпотензії чи запаморочення не було. Слід забезпечити моніторинг пацієнтів, які приймають препарат Уророк одночасно з інгібіторами PDE-5, для уникнення можливих небажаних реакцій.

Антигіпертензивні препарати.

У програмі клінічного дослідження багато пацієнтів отримували одночасну терапію антигіпертензивними препаратами (здебільшого речовини, що впливають на систему ренін-ангіотензин, бета-блокатори, антагоністи кальцію і сечогінні засоби) без підвищення імовірності виникнення ортостатичної гіпотензії. Проте слід бути обережними, починаючи одночасно приймати антигіпертензивні препарати; необхідно забезпечити моніторинг пацієнтів для виявлення можливих побічних явищ.

Дигоксин.

При одночасному прийомі із силодозином у дозі 8 мг 1 раз на добу рівень концентрації дигоксину, субстрату Р-глікопротеїну, у стані рівноваги змінився незначно.

Корегування дози не потрібне.

Особливості застосування.

Інтраопераційний синдром в’ялої райдужної оболонки.

Інтраопераційний синдром в’ялої райдужної оболонки (варіант синдрому млявої реакції зіниці) спостерігався під час проведення хірургічної операції у зв’язку з катарактою у деяких пацієнтів, які приймають α_1-блокатори або приймали їх раніше. Таке ускладнення може підвищити ризик процедурних ускладнень під час проведення операції.

Пацієнтам не рекомендується починати лікування препаратом Уророк перед плановою операцією у зв’язку з катарактою. Рекомендоване припинення терапії із застосуванням α_1-блокаторів за 1-2 тижні до хірургічної операції з видалення катаракти, але тривалість припинення терапії до хірургічної операції у зв’язку з катарактою та переваги від цього ще не встановлені.

У період підготовки до операції у зв’язку з катарактою хірурги та офтальмологи повинні з’ясувати, чи приймає пацієнт або чи приймав раніше препарат Уророк, для того щоб вжити належних заходів для уникнення інтраопераційного синдрому в'ялої райдужної оболонки під час операції.

Ортостатичні явища.

Ортостатичні явища під час лікування препаратом Уророк виникають дуже рідко. Проте у деяких пацієнтів можливе зниження артеріального тиску, що в окремих випадках може призвести до втрати свідомості. При перших ознаках ортостатичної гіпотензії (наприклад у разі ортостатичного запаморочення) пацієнта слід посадити або покласти до зникнення симптомів. Пацієнтам, які страждають на ортостатичну гіпотензію, терапія препаратом Уророк не рекомендована.

Порушення функції нирок.

Застосування препарату Уророк для лікування пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (CL_{CR} <30 мл/хв) не рекомендоване.

Порушення функції печінки.

Застосування препарату Уророк для лікування пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки не рекомендоване, оскільки немає необхідної інформації.

Карцинома простати.

У зв’язку з тим, що ДГПЗ і карцинома простати супроводжуються однаковими симптомами, і обидва ці захворювання можуть протікати одночасно, і перш ніж призначати пацієнтові лікування препаратом Уророк у зв’язку із ДГПЗ, слід виключити наявність карциноми простати. Слід провести пальцеве ректальне дослідження. Також у разі необхідності слід визначати простатоспецифічний антиген (ПСА) до початку лікування і через регулярні проміжки часу після нього.

Репродуктивна здатність.

Лікування препаратом Урорек призводить до обмеження сім'явиверження під час оргазму та може тимчасово впливати на репродуктивну здатність чоловіка. Випадки ретроградної еякуляції (оргазм з обмеженим сім'явиверженням або без сім'явиверження) були зафіксовані у пацієнтів, які приймали силодозин. Цей ефект зникає після припинення застосування препарату Урорек.

До початку проведення терапії слід повідомити пацієнта про можливість ретроградної еякуляції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Силодозин призначений тільки для терапії пацієнтів чоловічої статі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спеціалізованих досліджень для визначення впливу препарату на здатність керувати автотранспортом, іншою технікою не проводили. Пацієнтів слід попереджати про можливість виникнення явищ, зумовлених ортостатичною гіпотензією (таких як запаморочення), а також застерігати від керування автомобілем або іншою технікою до того, як вони дізнаються, як саме Урорек впливає на їх стан.

Спосіб застосування та дози. Дорослим. Застосовувати внутрішньо. Рекомендована доза становить 8 мг 1 раз на добу. Для окремих груп пацієнтів рекомендована 1 капсула препарату Урорек 4 мг 1 раз на добу (див. нижче).

Препарат слід приймати разом з їжею, бажано в один і той же час дня. Капсулу не потрібно розламувати, її слід ковтати цілою, не розжовуючи, запиваючи склянкою води.

Пацієнти літнього віку.

Корегування дози для пацієнтів літнього віку не потрібне (див. розділ «*Фармакокінетика»)*.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Корегування дози для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (CL_{CR} від ≥50 до ≤80 мл/хв) не потрібне. У разі порушення функції нирок середнього ступеня тяжкості (CL_{CR} від ≥30 до <50 мл/хв) терапію розпочинати з дози 4 мг силодозину 1 раз на добу, після чого, враховуючи індивідуальну реакцію організму, через 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 8 мг 1 раз на добу. Застосування препарату в терапії пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (CL_{CR} <30 мл/хв) не рекомендоване.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Корегування дози для пацієнтів з помірним або середнього ступеня тяжкості порушенням функції печінки не потрібне. Оскільки немає клінічного досвіду застосування препарату в терапії пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки, призначення лікарського засобу цій категорії пацієнтів не рекомендоване.

Діти. Не застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Силодозин оцінювався у дозах до 48 мг/добу, які приймали здорові добровольці чоловічної статі. Дозолімітуючою побічною реакцією була ортостатична гіпотензія.

Якщо прийом препарату відбувся нещодавно, рекомендується викликати у пацієнта блювання або провести йому промивання шлунка. Якщо передозування препаратом Урорек супроводжується гіпотонією, необхідно забезпечити пацієнтові підтримку роботи серцево-судинної системи. Проведення діалізу недоцільне, тому що силодозин в організмі майже повністю зв'язується з білками крові (96,6 %).

Побічні реакції.

Найчастішими небажаними реакціями, про які повідомлялося під час терапії силодозином у ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень та протягом довготривалого застосування, були порушення еякуляції, наприклад ретроградна еякуляція та анеякуляція (зменшення або відсутність еякуляції), з частотою 23 %. Це може тимчасово вплинути на репродуктивну здатність чоловіка. Та вона відновлюється через кілька днів після припинення лікування.

У таблиці нижче вказані побічні реакції, про які повідомлялося під час усіх клінічних досліджень та у період післяреєстраційного застосування препарату, відповідно до системно-органного класу MedDRA та частоти: дуже часті (≥1/10); часті (від ≥1/100 до < 1/10); нечасті (від ≥1/1000 до < 1/100); поодинокі (від ≥1/10000 до < 1/1000); рідкісні (< 1/10000) і невстановленої частоти (у випадках, коли частоту реакції не можна розрахувати за наявними даними). У кожній групі реакції зазначені по мірі зменшення серйозності явища.

Система органів	*Дуже часті*	*Часті*	*Нечасті*	*Поодинокі*	*Рідкісні*	*Частота не встановлена*

З боку імунної системи					Реакції алергічного типу, включаючи набряк обличчя, набряк язика та фарингеаль-ну едему[1]	
Психічні розлади			Зниження лібідо			
З боку нервової системи		Запаморо-чення		Втрата свідомості[1]		Непритом-ність
З боку серця			Тахікардія[1]	Сильне серцебиття[1]		
З боку судинної системи		Ортоста-тична гіпотензія	Гіпотензія[1]			
Респіраторні, торакальні і медіастинальні порушення		Закладе-ність носа				
З боку шлунково-кишкового тракту		Діарея	Нудота, сухість у роті			
тракту тракту						
З боку печінки та жовчовивідних шляхів			Відхилення від норми результатів досліджень функції печінки[1]			
З боку шкіри та підшкірних тканин			Шкірний висип[1], свербіж[1], кропив'ян-ка[1], медикамен-тозний висип[1]			
З боку репродуктивної системи і молочних залоз	Ретроградна еякуляція, анеякуляція		Еректильна дисфункція			
Травми, отруєння, процедурні ускладнення						Інтраопера-ційний синдром в'ялої райдужної оболонки

[1] – дані про побічні реакції, отримані зі спонтанних повідомлень за час післяреєстраційного застосування у світі (частота обчислена з урахуванням випадків, про які повідомлялося у I-IV фазі клінічних досліджень та неінтервенційних дослідженнях).

Ортостатична гіпотензія: частота захворювань на ортостатичну гіпотензію у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях становила 1,2 % при лікуванні силодозином та 1,0 % при лікуванні плацебо. Ортостатична гіпотензія може спричинити непритомність (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Інтраопераційний синдром в'ялої райдужної оболонки (варіант синдрому млявої реакції зіниці) спостерігався під час проведення хірургічної операції у зв'язку з катарактою (див. розділ «*Особливості застосування»).*

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла та вологи при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Для дозування 4 мг: по 10 капсул у блістері; по 1, або по 3, або по 5, або по 9 блістерів у картонній пачці.

Для дозування 8 мг: по 10 капсул у блістері; по 1, або по 3, або по 5, або по 9 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Рекордаті Індастріа Хіміка е Фармасевтіка С.п.А./

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Віа М. Чівіталі 1, 20148, Мілан, Італія/

Via M. Civitali 1, 20148 Milan, Italy.

Заявник.

Рекордаті Аіленд Лтд/

Recordati Ireland Ltd.

Місцезнаходження заявника.

Рехінз Іст, Рінгескідді, Ко. Корк, Ірландія/

Raheens East, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland.