

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UROREC® 8 mg Kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Silodosin 8 mg

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol 264.8 mg

Sodyum lauril sülfat 3.6 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Beyaz, opak, sert jelatin kapsül, no 0.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Benign prostat hiperplazisinin (BPH) belirti ve semptomlarının tedavisinde kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde 1 kapsül UROREC 8 mg' dır.

Özel hasta gruplarında, bir kapsül UROREC 4 mg önerilir ('Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler' bölümüne bakınız).

##### Uygulama şekli:

Kapsül, tercihen hergün aynı saatte yemekle birlikte alınmalıdır. Kapsül kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir, tercihen 1 bardak suyla bütün olarak yutulmalıdır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda ( $CL_{CR}$  50 - 80 ml/dak) doz ayarlaması gerekli değildir.

Orta derecede böbrek yetmezliği ( $CL_{CR}$  30 - 50 ml/dak) olan hastalar için başlangıç dozu günlük 4 mg olarak önerilmektedir, hastaların bireysel cevabına bağlı olarak bir haftalık tedaviden sonra doz günde bir defa 8 mg'a yükseltilebilir. Ciddi böbrek yetmezliği ( $CL_{CR}$  <30 ml/dak) olan hastalarda kullanımı önerilmez (bölüm 4.4 ve 5.2'ye bakınız).

### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif – orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Hiçbir veri olmadığından ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (bölüm 4.4 ve 5.2'ye bakınız).

### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuk ve ergenlerde UROREC kullanımı için uygun bir endikasyon bulunmamaktadır.

### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bölüm 5.2'ye bakınız).

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanımı kontrendikedir.

## **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

### **İntraoperatif gevşek iris sendromu (IFIS)**

Katarakt ameliyatı sırasında  $\alpha_1$ - blokörler kullanan ya da daha önce  $\alpha_1$ - blokörlerle tedavi edilmiş olan bazı hastalarda IFIS (küçük pupil sendromunun bir çeşidi) gözlenmiştir. Bu da ameliyat sırasında prosedüre bağlı komplikasyonların artmasına sebep olabilir.

Katarakt ameliyatı kararlaştırılmış olan hastalarda UROREC tedavisine başlanması önerilmez. Katarakt ameliyatından 1- 2 hafta önce  $\alpha_1$ -blokör tedavisinin kesilmesi önerilir ancak katarakt ameliyatından önce tedavinin kesilme süresi ve yararı henüz kanıtlanmamıştır.

Ameliyat öncesi yapılan değerlendirme sırasında, göz operatörleri, ameliyat sırasında IFIS'i tedavi etmek için uygun tedbirlerin alındığından emin olmak adına katarakt ameliyatı olacak hastaların UROREC ile tedavi edilip edilmediğini dikkate almalıdır.

### **Ortostatik etkiler**

UROREC ile olan ortostatik etkilerin insidansı çok düşüktür. Ancak, bazı hastalarda kan basıncında düşüş meydana gelebilir, bu da nadir vakalarda senkopa neden olur. Ortostatik hipotansiyonun ilk belirtilerinde (postural baş dönmesi gibi), semptomlar kaybolana kadar hasta oturmalı ya da yatmalıdır. Ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda UROREC ile tedavi önerilmez.

#### Renal yetmezlik

Ciddi böbrek yetmezliği ( $CL_{CR} < 30$  ml/dak) olan hastalarda UROREC kullanımı önerilmemektedir (bölüm 4.2 ve 5.2'ye bakınız).

#### Hepatik yetmezlik

Ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda hiçbir veri olmadığından, bu hastalarda UROREC kullanımı önerilmemektedir (bölüm 4.2 ve 5.2'ye bakınız).

#### Prostat kanseri

BPH ve prostat kanseri aynı semptomları gösterebildiğinden ve birlikte var olabildiğinden, UROREC'le tedaviye başlamadan önce BPH olduğu düşünülen hastaların prostat kanseri olup olmadıkları incelenmelidir. Tedaviden önce ve tedaviden sonra düzenli aralıklarla dijital rektal muayene ve, eğer gerekirse, prostat spesifik antijenin (PSA) saptanması yapılmalıdır. UROREC ile tedavi, erkek üremesini geçici olarak etkileyebilecek, orgazm sırasında oluşan sperm miktarının azalmasına neden olabilir. Bu etki UROREC'in kullanımının durdurulmasıyla ortadan kalkar (bölüm 4.8'e bakınız).

UROREC her dozunda 264.8 mg mannitol içerir. Mannitolün hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

UROREC her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında 'sodyum içermez' olarak kabul edilebilir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Silodosin başta CYP3A4 olmak üzere alkol dehidrojenaz ve UGT2B7 aracılığıyla geniş ölçüde metabolize olur. Silodosin ayrıca P-glikoprotein için bir substrattır. Bu enzim ve taşıyıcılarını inhibe eden (ör. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir veya siklosporin) ya da indükleyen (ör. rifampisin, barbitüratlar, karbamazepin, fenitoin) maddeler silodosin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarını etkileyebilir.

#### Alfa-blokörler

Silodosinin diğer  $\alpha$ -adrenoseptör antagonistleriyle birlikte güvenli kullanımıyla ilgili yeterli bilgi yoktur. Sonuç olarak diğer  $\alpha$ -adrenoseptör antagonistleriyle birlikte kullanımı önerilmemektedir.

#### CYP3A4 inhibitörleri

Bir etkileşim çalışmasında, güçlü bir CYP3A4 inhibitörüyle (ketokonazol 400 mg) eş zamanlı uygulanmasıyla, maksimum silodosin plazma konsantrasyonlarında 3.7 katlık bir artış ve silodosin maruziyetinde (ör: AUC) 3.1 katlık bir artış gözlemlenmiştir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (ketokonazol, itrakonazol ya da ritonavir gibi) birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Silodosin diltiazem gibi orta derecede etkili CYP3A4 inhibitörleriyle eş zamanlı kullanıldığında, silodosinin AUC' sinde yaklaşık olarak % 30' luk bir artış gözlenmiştir ancak  $C_{max}$  ve yarı ömrü etkilenmemiştir. Bu değişiklik klinik olarak önemli değildir ve doz ayarlaması gerektirmez.

#### PDE-5 inhibitörleri

En az farmakodinamik etkileşimler, silodosin ve maksimum doz sildenafil ya da tadalafil arasında gözlenmiştir. UROREC alan 45-78 yaş arasındaki 24 denekte yapılan plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, silodosinin 100 mg sildenafil ya da 20 mg tadalafil ile eş zamanlı uygulanması ortostatik testlerle değerlendirilmiş (ayakta olmaya karşı yatay pozisyonda) ve sistolik ya da diyastolik kan basıncında klinik bakımdan anlamlı düşüslere neden olmamıştır. 65 yaşın üstündeki deneklerde, çeşitli zaman noktalarında 5 ve 15 mmHg (sistolik) ve 0 ve 10 mmHg (diyastolik) arasında ortalama düşüşler vardı. Pozitif ortostatik testler, birlikte uygulama sırasında yalnızca biraz daha yaygın olmuştur ancak hiçbir semptomatik ortostatik etki ya da baş dönmesi meydana gelmemiştir. Bununla beraber PDE – 5 inhibitörleri ile birlikte UROREC kullanan hastalar muhtemel advers reaksiyonlar için izlenmelidir.

#### Antihipertansifler

Klinik çalışma programında pek çok hasta ortostatik hipotansiyon insidansında yükselme yaşanmadan aynı anda antihipertansif tedavi görmüştür (pek çok ajan renin anjiyotensin sistemine, beta blokörlere, kalsiyum antagonistlerine ve diüretiklere etki eder). Buna rağmen antihipertansiflerle kullanılmaya başlarken dikkat edilmeli ve muhtemel advers etkiler için hastalar gözlenmelidir.

#### Digoksin

P-glikoproteininin bir substratı olan digoksinin kararlı durumdaki seviyeleri, günde bir defa 8 mg silodosinle eş zamanlı kullanımıyla önemli bir biçimde etkilenmemektedir. Doz ayarlaması gerekli değildir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik hastalarda yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

#### **4.6. Gebelik ve Laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

UROREC yalnızca erkek hastalara yönelik olduğu için geçerli değildir.

## **Gebelik ve Laktasyon**

UROREC yalnızca erkek hastalara yönelik olduğu için geçerli değildir.

## **Üreme yeteneği / fertilitite**

Klinik çalışmalarda, silodosinin farmakodinamik özellikleri nedeniyle UROREC'le tedavi sırasında azalmış ya da spermin hiç olmadığı ejakülasyonun ortaya çıktığı gözlenmiştir(bölüm 4.8'e bakınız). Tedaviye başlanmadan önce, hasta erkek fertilitisini geçici olarak etkileyecek bu etkinin meydana gelebileceğiyle ilgili bilgilendirilmelidir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

UROREC'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine hafif ya da orta derecede etkisi vardır. Hastalar postüral hipotansiyona bağlı semptomların (baş dönmesi gibi) meydana gelme olasılığı ile ilgili bilgilendirilmelidir ve UROREC' in kendilerini nasıl etkileyeceğini anlayana kadar araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### **Güvenlik profilinin özeti**

Dört çift kör kontrollü faz II-III klinik çalışmada (günde bir defa 8 mg silodosin alan 931 hasta ve plasebo alan 733 hasta ile) ve iki uzun dönem açık etiketli uzatma faz çalışmasında UROREC'in güvenilirliği değerlendirilmiştir. Toplamda en az 6 ay maruz kalan 961 hasta ve bir yıl maruz kalan 384 hasta dahil olmak üzere 1581 hasta günde bir kez 8 mg dozunda UROREC almıştır.

Plasebo kontrollü klinik denemelerde ve uzun süre kullanımı boyunca UROREC ile ilgili en sık rapor edilen advers reaksiyonlar %23 sıklıkla retrograd ejakülasyon ve anejakülasyon (ejakülasyon hacmi azalmış ya da yoktur) gibi ejakülatör bozukluklardı. Bu, erkek fertilitisini geçici olarak etkileyebilir. İlacın kesilmesinden sonra birkaç gün içinde eski haline geri döner (bölüm 4.4'e bakınız).

Aşağıda bütün klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası alınan deneyimlerle dünyada rapor edilen advers etkiler MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık sıralamalarına göre listelenmiştir. Advers etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Yüzde şişme, şiş dil ve faringeal ödem içeren alerjik tipte reaksiyonlar<sup>1</sup>

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Libido azalması

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş Dönmesi  
Seyrek: Senkop, Bilinç kaybı<sup>1</sup>

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Taşikardi<sup>1</sup>  
Seyrek: Palpitasyon<sup>1</sup>

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon  
Yaygın olmayan: Hipotansiyon<sup>1</sup>

**Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Nazal konjesyon

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare  
Yaygın olmayan: Bulantı, ağız kuruluğu

**Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Anormal karaciğer fonksiyon testleri<sup>1</sup>

**Deri ve subkütan doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Cilt döküntüsü<sup>1</sup>, kaşıntı<sup>1</sup>, ürtiker<sup>1</sup>, ilaç erüpsiyonu<sup>1</sup>

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Çok yaygın: Retrograd ejakülasyon ve anejakülasyonu içeren ejakülatör bozukluklar  
Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

**Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Bilinmiyor: İntraoperatif gevşek iris sendromu

<sup>1</sup> Tüm dünyada pazarlama sonrası spontan raporlanan advers reaksiyonlar (sıklıklar faz I-IV klinik çalışmalarda ve girişimsel olmayan çalışmalarda raporlanan olaylardan hesaplanmıştır).

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

Ortostatik hipotansiyon: Plasebo kontrollü klinik denemelerde ortostatik hipotansiyon insidansı silodosinle % 1.2 ve plaseboyla % 1' dir. Ortostatik hipotansiyon zaman zaman senkopa neden olabilir (bölüm 4.4' e bakınız).

İntraoperatif gevşek iris sendromu (IFIS): Katarakt ameliyatları boyunca IFIS rapor edilmiştir (bölüm 4.4' e bakınız).

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Silodosin sağlıklı erkek bireylerde 48 mg/gün'e kadar olan dozlarda değerlendirilmiştir. Doz sınırlayıcı advers reaksiyon postüral hipotansiyondur. Eğer ağızdan yeni alınmışsa kusturma veya midenin boşaltılması düşünülebilir. UROREC'in yüksek dozu hipotansiyona neden olabilir, kardiyovasküler destek sağlanmalıdır. Silodosin yüksek oranda (% 96.6) proteine bağlı olduğundan diyalizin büyük bir yararının olması mümkün değildir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

**Farmakoterapötik grup:** Ürolojikler, alfa – adrenoseptör antagonistleri

**ATC kodu:** G04CA04

#### **Etki mekanizması:**

Silodosin öncelikli olarak insan prostatı, mesane tabanı, mesane boynu, prostatik kapsül ve prostatik üretrada bulunan  $\alpha_{1A}$ -adrenoseptörü için çok seçicidir. Bu  $\alpha_{1A}$ -adrenoseptörlerin blokajı bu dokulardaki düz kasların gevşemesine neden olur, böylece detrusor düz kas kontraktilesi etkilenmeden mesane çıkış direnci azalır. Bu da selim prostat hiperplazisi (BPH) ile ilgili olan storaj (iritatif) ve boşaltma (obstüriktif) semptomlarının (Alt üriner sistem semptomları) her ikisinin de iyileşmesine sebep olur.

Silodosin öncelikli olarak kardiyovasküler sistemde yer alan  $\alpha_{1B}$  – adrenoseptörleri için büyük oranda düşük afiniteye sahiptir. *İn-vitro* çalışmalarda silodosinin  $\alpha_{1A}$ :  $\alpha_{1B}$  bağlanma oranı (162:1) çok yüksek olarak açıklanmıştır.

#### **Klinik çalışmalar:**

Günde 1 kez 4 veya 8 mg UROREC' le yapılan faz II doz bulma, çift kör ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, Amerikan Üroloji Derneği (AUA) semptom indeks skorunda plasebo (-4.0 ± 5.5, n=83) ile karşılaştırıldığında silodosin 8 mg (-6.8 ± 5.8, n=90; p = 0.0018) ve silodosin 4 mg (-5.7 ± 5.5, n=88; p=0.0355) ile büyük iyileşme gözlenmiştir.

Orta – ciddi BPH (Uluslar arası Prostat Semptom Skoru, IPSS, taban değeri  $\geq 13$ ) semptomları olan 800' den fazla hasta Amerika' da yapılan faz III plasebo kontrollü klinik denemelerde ve Avrupa' da yapılan bir plasebo ve aktif kontrollü klinik denemede günde bir kere 8 mg UROREC almıştır. Bütün çalışmalarda, 4 haftalık plasebo tedavisiz faz sırasında plaseboya yanıt vermeyen hastalar çalışma tedavisini almak için randomize edilmiştir. Silodosinle tedavi edilen hastalarda yapılan bütün çalışmalarda BPH' in storaj (iritatif) ve boşaltma (obstüriktif) semptomlarının her ikisinde de plaseboyla karşılaştırıldığında büyük bir düşüş olmuştur (12

haftalık tedaviden sonra değerlendirilmiştir). Her denemenin ITT popülasyonunda gözlenen verileri aşağıda gösterilmiştir:

Çalışma	Tedavi kolu	Hasta Sayısı	IPSS Total Skoru			IPSS İritatif Semptomları		IPSS Obstrüktif Semptomları	
			Taban değeri	Tabandan değişim	Plaseboya karşı fark (%95 CI)	Tabandan değişim	Plaseboya karşı fark (%95 CI)	Tabandan değişim	Plaseboya karşı fark (%95 CI)
ABD-1	Silodosin	233	22±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)
	Plasebo	228	21±5	-3.6		-1.4		-2.2	
ABD-2	Silodosin	233	21±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)
	Plasebo	229	21±5	-3.4		-1.3		-2.1	
Avrupa	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)
	Plasebo	185	19±4	-4.7		-1.8		-2.9	

\*Plaseboya karşı p<0.001; ° Plaseboya karşı p=0.002

Avrupa’da gerçekleştirilen aktif bir kontrollü klinik çalışmada, 8 mg/gün silodosinin 0.4 mg/gün tamulosine non-inferior olduğu gösterilmiştir: her bir protokol popülasyonda tedaviler arasındaki IPSS total skorda ayarlanmış ortalama fark 0.4 (-0.4 ile 1.1 arası) olarak bulunmuştur. Yanıt verme oranı (yani, IPSS total skorunda en az %25’lik bir gelişme) plaseboyla (% 53) karşılaştırıldığında silodosin (% 68) ve tamsulosin grubunda (% 65) anlamlı olarak yüksektir.

Bir yıla kadar silodosin alan hastalarda yapılan kontrollü çalışmaların uzun süreli açık etiketli ek fazında, silodosinle 12 haftalık tedaviyle indüklenen semptom iyileşmesi yaklaşık 1 yıl sürmüştür.

Avrupa’da gerçekleştirilen bir faz IV klinik çalışmada, başlangıç ortalama IPSS total skorları 18.9 olan hastaların %77.1’i silodosine cevap vermiştir (IPSS total skorunda en az %25’lik bir gelişme ile değerlendirilmiştir). Hastaların yaklaşık yarısı ICS-erkek hasta anketi ile değerlendirildiğinde, başlangıçta şikayetçi oldukları en rahatsız edici semptomlarda (ör.nöktüri, sık idrara çıkma, idrar akımında azalma, sıkışma hissi, terminal damlama, mesaneyi tam boşaltamama hissi) iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir.

Silodosinle yürütülen bütün klinik çalışmalarda sırt üstü pozisyonundaki kan basıncında anlamlı bir düşme gözlenmemiştir.

Günlük 8 mg ve 24 mg silodosinin plaseboyla karşılaştırıldığında EKG aralıkları ve kardiyak repolarizasyonu üstünde istatistiksel olarak büyük etkisi yoktur.

### Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, BPH’da pediyatrik popülasyonların tüm alt kümelerinde UROREC ile yapılan çalışma sonuçlarını başvurma zorunluluğundan feragat etmiştir (bölüm 4.2 pediyatrik kullanım bilgilerine bakınız).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Silodosin ve ana metabolitlerinin farmakokinetiği BPH’ lı ya da BPH’ sız yetişkin erkek bireylerde günlük 0.1 mg – 48 mg aralığındaki dozlarda tek ve çoklu uygulanmalarından sonra değerlendirilmiştir. Silodosinin farmakokinetiği bu doz aralığı boyunca doğrusaldır. Kararlı durumda plazmadaki ana metabolite (silodosin glukuronoid (KMD-3213G)), maruziyet ana ilacının yaklaşık üç katıdır. Silodosin ve glukuronidi sırasıyla 3 günlük ve 5 günlük tedavi sonrası kararlı duruma ulaşır.

### Emilim:

Oral olarak uygulanan silodosin iyi absorbe edilir ve absorpsiyon doz orantılıdır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık % 32’dir.

Caco-2 hücreleriyle yapılan bir *in vitro* çalışma, silodosinin P-glikoprotein için bir substrat olduğunu göstermiştir.

Yiyecekler  $C_{max}$ ’ı yaklaşık % 30 azaltır,  $t_{max}$ ’ı yaklaşık 1 saat yükseltir ve AUC’de küçük bir etkisi vardır.

Hedef yaşta sağlıklı erkek bireylerde (n = 16, ortalama yaş 55±8) 7 gün boyunca, günde 1 defa kahvaltıdan hemen sonra yapılan 8 mg’ lık oral uygulama sonrası aşağıdaki farmakokinetik parametreleri elde edilmiştir:

$C_{max}$  87±51 mg/ml (sd),  $t_{max}$  2.5 saat (1.0 – 3.0 arasında), AUC 433±286 ng • h/ml, yarılanma ömrü 11 saat (7 – 17 arasında).

### Dağılım:

Silodosin 0.81 l/kg dağılım hacmine sahiptir ve plazma proteinlerine % 96.6 oranında bağlanır. Kan hücrelerine geçmez.

Silodosin glukuronidin proteine bağlanma oranı %91’dir.

### Biyotransformasyon:

Silodosin glukuronidasyon (UGT2B7), alkol, aldehit dehidrojenaz ve oksidatif yollarla (başta CYP3A4) geniş çapta metabolizasyona uğrar. *In vitro* aktif halde olduğu gösterilen, plazmadaki ana metabolit olan silodosinin glukuronid konjugatının (KMD-3213G) uzamış bir yarılanma ömrü vardır (ortalama olarak 24 saat) ve silodosinin plazma konsantrasyonundan ortalama olarak dört kat daha yükseğe erişir.

*In vitro* veriler, silodosinin sitokrom P450 enzim sistemini inhibe etme ya da indüklemeye potansiyeline sahip olmadığını göstermiştir.

### Eliminasyon:

<sup>14</sup>C-etiketli silodosin uygulanmasını takiben, 7 gün sonra radyoaktivitenin geri kazanımı idrarda yaklaşık olarak % 33.5 ve feçeste % 54.9'dur. Silodosinin vücut klerensi yaklaşık 0.28 l/h/kg'dır. Silodosin başlıca metabolitleri halinde atılır, değişmemiş ilaç çok düşük miktarda idrarda bulunur.

Ana ilacın ve glukuronidinin terminal yarılanma ömrü sırasıyla yaklaşık 11 ve 18 saattir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Silodosin ve ana metabolitlerinin farmakokinetiği, günde 0.1 mg'dan 48 mg'a kadar doz aralığında tek ya da çoklu uygulamalardan sonra selim prostat hiperplazili olan ya da olmayan yetişkin erkek deneklerde değerlendirilmiştir. Silodosinin farmakokinetiği bu doz aralığında doğrusaldır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Karaciğer yetmezliği:

Tek dozlu bir çalışmada silodosinin farmakokinetiği dokuz sağlıklı denekle karşılaştırıldığında orta derecede karaciğer yetmezliği (Child – Pugh skorları 7 – 9 arası) olan dokuz hastada değişmemiştir. Çalışmaya katılan hastaların normal metabolik fonksiyona işaret eden biyokimyasal değerleri olduğundan, asit ve hepatik ensefalopatiden dolayı orta derecede karaciğer yetmezliği olarak sınıflandırıldıkları için bu çalışmanın sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır.

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda silodosinin farmakokinetiği çalışılmamıştır.

##### Böbrek yetmezliği:

Hafif (n=8) ve orta derece (n=8) böbrek yetmezliği olan bireylerde silodosine (serbest) maruz kalınan bir tek doz çalışmasında, normal böbrek fonksiyonu (n=8) olan bireylere göre, ortalama olarak, C<sub>max</sub> (1.6 kat) ve AUC (1.7 kat) artışla sonuçlanmıştır. Ciddi böbrek yetmezliği olan bireylerde (n=5) maruz kalmadaki artış C<sub>max</sub> için 2.2 ve AUC için 3.7 kattır. Ana metabolitlere (silodosin glukuronit ve KMD3293) maruz kalma artmıştır. Bir faz III klinik çalışmasında plazma seviyesinin takibi, normal böbrek fonksiyonu (n=155) olan hastalarla karşılaştırıldığında, hafif böbrek yetmezliği (n=70) olan hastalarda tedavinin dördüncü haftasından sonra total silodosin seviyesinin değişmediğini göstermiştir. Orta derecede böbrek yetmezliği (n=7) olan hastalarda ortalama total silodosin seviyeleri ikiye katlanmıştır.

Bütün klinik çalışmalara kayıt olan hastaların güvenlik verilerinin incelenmesi, UROREC'le tedavi sırasında böbrek fonksiyonu normal (n=955) olan hastalarla kıyaslandığında (n=487) hafif böbrek yetmezliğinin ek güvenlik riski (örneğin baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyonda artış) ortaya çıkarmadığını göstermektedir. Buna bağlı olarak hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta derecede böbrek yetmezliği (n=35) olan hastalarla yalnızca sınırlı sayıda deney yapıldığından 4 mg'lık düşük bir başlangıç dozu önerilir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda UROREC uygulanması önerilmez.

### Geriyatrik popülasyon

Silodosine ve ana metabolitlerine maruz kalma, deneklerin yaşı 75'ten fazla olsa bile, yaşla büyük oranda değişmez.

### Pediyatrik popülasyon

Silodosin 18 yaşın altındaki hastalarda değerlendirilmemiştir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Klinik dışı veriler insanlar için, güvenilirlik farmakolojisi, karsinojenik, mutajenik ve teratojenik potansiyelin konvansiyonel çalışmalarına dayanan hiçbir özel tehlike göstermemektedir. Hayvanlardaki etkiler (kemirgenlerde tiroit bezinin etkilenmesi) yalnızca insanların maruz kalacağı düzeyden yeterince fazla olduğu düşünülen maruziyetlerde gözlenmiştir. Bu maruziyet, klinik kullanıma uygun değildir.

Erkek sıçanlarda, insanlarda kullanım için önerilen maksimum dozun yaklaşık iki katı maruziyette, azalmış fertilitate gözlenmiştir. Bu gözlenen etki geri dönüşümlüdür.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi**

Prejelatinize nişasta (mısır)

Mannitol (E421)

Magnezyum stearat

Sodyum lauril sülfat

Jelatin

Titanyum dioksit (E171)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30 °C' nin altında saklayınız.

Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Kapsüller karton paketlerde ambalajlanmış opak PVC/PVDC/Alu Folyo blisterlerde sunulmaktadır.

30 kapsüllük paketler.

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi” ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Adı : Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Adresi : Dođan Araslı Cad. No: 219 34510  
Esenyurt / İSTANBUL  
Tel : 0212 620 28 50  
Fax : 0212 596 20 65

## **8. RUHSAT NUMARASI**

227/4

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 01.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB' ün YENİLENME TARİHİ**