

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Urorec 4 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg sylodosyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Żółta, nieprzezroczysta, twarda kapsułka żelatynowa, rozmiar 3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka to jedna kapsułka Urorec 8 mg na dobę. Dla specjalnych grup pacjentów zalecana jest jedna kapsułka Urorec 4 mg na dobę (patrz poniżej).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \geq 50$ do ≤ 80 ml/min).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \geq 30$ do < 50 ml/min) zalecana jest dawka początkowa 4 mg raz na dobę, którą można zwiększyć do 8 mg raz na dobę po tygodniu leczenia, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.

Nie zaleca się stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na brak danych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma właściwego wskazania do stosowania produktu leczniczego Urorec u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Kapsułkę należy zażywać z posiłkiem, najlepiej o stałej porze każdego dnia. Kapsułki nie należy przełamywać ani gryźć, lecz połykać w całości, najlepiej popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS)

Podczas operacji zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących α_1 -blokery lub uprzednio leczonych α_1 -blokerami obserwowano IFIS (odmianę zespołu małej źrenicy). Może to prowadzić do nasilonych powikłań w przebiegu operacji.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Urorec u pacjentów planujących operację zaćmy. Zaleca się przerwanie leczenia α_1 -blokerem 1-2 tygodnie przed operacją zaćmy, ale nie ustalono jeszcze korzyści wynikających z przerywania leczenia ani optymalnej długości przerwy w leczeniu przed operacją zaćmy.

W czasie oceny przedoperacyjnej zespół chirurgów i okulistów powinien ustalić, czy pacjenci zakwalifikowani do operacji zaćmy są lub byli leczeni produktem leczniczym Urorec, aby zapewnić dostępność odpowiednich środków do opanowania IFIS podczas operacji.

Działania ortostatyczne

Częstość występowania działań ortostatycznych podczas stosowania produktu leczniczego Urorec jest bardzo mała. Jednak u pojedynczych pacjentów może wystąpić obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, w rzadkich przypadkach prowadzące do omdlenia. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (takich jak zawroty głowy po pionizacji ciała) pacjent powinien usiąść lub położyć się aż do ustąpienia objawów. Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Urorec pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Urorec u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Urorec u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Rak gruczołu krokowego

Ponieważ BPH i rak gruczołu krokowego mogą dawać takie same objawy i występować równocześnie, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Urorec należy zbadać pacjentów z podejrzeniem BPH w celu wykluczenia obecności raka gruczołu krokowego. Przed leczeniem a następnie w regularnych odstępach czasu należy wykonywać badanie gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę i, w razie potrzeby, oznaczać stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. *Prostate Specific Antigen*, PSA).

Leczenie produktem leczniczym Urorec prowadzi do zmniejszenia ilości nasienia podczas orgazmu, co może mieć tymczasowy wpływ na męską płodność. Działanie to ustępuje po przerwaniu przyjmowania produktu leczniczego Urorec (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Sylodosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, głównie przez CYP3A4, dehydrogenazę alkoholową i UGT2B7. Sylodosyna jest również substratem P-glikoproteiny. Substancje hamujące lub indukujące te enzymy i transportery mogą mieć wpływ na stężenia sylodosyny i jej aktywnego metabolitu w osoczu.

Alfa-blokery

Brak wystarczających informacji dotyczących bezpiecznego stosowania sylodosyny w połączeniu z innymi antagonistami receptora α -adrenergicznego. W związku z powyższym nie zaleca się równoczesnego stosowania innych antagonistów receptora α -adrenergicznego.

Inhibitory CYP3A4

W badaniu interakcji zaobserwowano 3,7-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia sylodosyny w osoczu i 3,1-krotne zwiększenie ekspozycji na sylodosynę (tzn. AUC) podczas równoczesnego podawania silnego inhibitora izoenzymu CYP3A4 (ketokonazol 400 mg). Nie zaleca się równoczesnego stosowania sylodosyny z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, itraconazol lub rytonawir).

W przypadku równoczesnego podawania sylodosyny z inhibitorem izoenzymu CYP3A4 o umiarkowanej mocy, takim jak diltiazem, obserwowano zwiększenie AUC sylodosyny o około 30%, ale nie odnotowano wpływu na C_{max} i okres półtrwania. Zmiana taka nie ma znaczenia klinicznego i nie wymaga dostosowania dawki.

Inhibitory PDE-5

Obserwowano bardzo niewielkie interakcje farmakodynamiczne między sylodosyną a maksymalnymi dawkami sydenafilu lub tadalafilu. W kontrolowanym badaniu z użyciem placebo z udziałem 24 pacjentów w wieku 45-78 lat, przyjmujących Urorec, równoczesne podawanie sydenafilu 100 mg lub tadalafilu 20 mg wywoływało nieistotne klinicznie średnie obniżenie skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, oceniane w testach ortostatycznych (pozycja stojąca wobec pozycji leżącej na plecach). U pacjentów w wieku powyżej 65 lat średnie obniżenie w różnych punktach czasu wynosiło między 5 a 15 mmHg (skurczowe) oraz 0 a 10 mmHg (rozkurczowe). Pozytywne testy ortostatyczne były tylko nieznacznie częstsze podczas równoczesnego podawania, jednak nie wystąpiły objawy niedociśnienia ortostatycznego ani zawroty głowy. Pacjentów zażywających inhibitory PDE-5 równocześnie z produktem leczniczym Urorec należy obserwować pod względem możliwych działań niepożądanych.

Leki przeciwnadciśnieniowe

W programie badań klinicznych wielu pacjentów było równocześnie poddawanych leczeniu przeciwnadciśnieniowemu (przeważnie lekami działającymi na układ renina-angiotensyna, beta-blokerami, antagonistami wapnia i lekami moczopędnymi), ale nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u tych pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność podczas rozpoczynania równoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych oraz obserwować pacjentów pod względem możliwych działań niepożądanych.

Digoksyna

Równoczesne podawanie sylodosyny 8 mg raz na dobę nie miało istotnego wpływu na stężenia digoksyny (substratu P-glikoproteiny) w stanie równowagi dynamicznej. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i laktacja

Nie dotyczy, ponieważ Urorec jest przeznaczony tylko dla pacjentów płci męskiej.

Płodność

W badaniach klinicznych podczas leczenia produktem leczniczym Urorec obserwowano występowanie wytrysku z mniejszą ilością nasienia lub bez nasienia (patrz punkt 4.8) z powodu farmakodynamicznych właściwości sylodosyny. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia takiego działania, mającego tymczasowo wpływ na męską płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia objawów związanych z niedociśnieniem ortostatycznym (takich jak zawroty głowy) oraz przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych lub obsługiwaniem urządzeń mechanicznych, zanim nie poznają, jak Urorec na nich działa.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Urorec badano w czterech kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby (z udziałem 931 pacjentów przyjmujących sylodosynę 8 mg raz na dobę i 733 pacjentów przyjmujących placebo) i w dwóch długookresowych otwartych badaniach fazy obserwacyjnej. Łącznie 1 581 pacjentów przyjmowało sylodosynę w dawce 8 mg raz na dobę, w tym 961 pacjentów przez okres co najmniej 6 miesięcy, a 384 pacjentów przez 1 rok.

Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania sylodosyny w kontrolowanych badaniach klinicznych z użyciem placebo i podczas długotrwałego stosowania były zaburzenia wytrysku, takie jak wytrysk wsteczny i anejakulacja (zmniejszona objętość wytrysku lub brak wytrysku), z częstością występowania wynoszącą 23%. Może to tymczasowo wpływać na męską płodność. Działanie to jest odwracalne w ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane, zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych i mające uzasadniony związek przyczynowy, są wymienione w tabeli poniżej według klasyfikacji układów narządowych MedDRA i częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania obserwowane działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			zmniejszone libido	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		zawroty głowy		omdlenie
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		niedociśnienie ortostatyczne		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		przekrwienie błony śluzowej nosa		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		biegunka	nudności suchość w jamie ustnej	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	wytrysk wsteczny anejakulacja		zaburzenia erekcji	

	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>				śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

Niedociśnienie ortostatyczne: częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego w badaniach klinicznych kontrolowanych z użyciem placebo wynosiła 1,2% z sylodosyną i 1,0% z placebo. Niedociśnienie ortostatyczne może sporadycznie prowadzić do omdlenia (patrz punkt 4.4).

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS): IFIS zgłaszano podczas operacji zaćmy (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Sylodosynę oceniano przy dawkach do 48 mg/dobę u zdrowych mężczyzn. Działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki było niedociśnienie ortostatyczne. W przypadku niedawnego zażycia, można rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Jeśli przedawkowanie produktu leczniczego Urorec prowadzi do niedociśnienia, należy zapewnić leczenie wspomagające układ krążenia. Dializa nie daje prawdopodobnie istotnych korzyści, ponieważ sylodosyna wiąże się w znacznym stopniu (96,6%) z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, kod ATC: G04CA04.

Mechanizm działania

Sylodosyna jest wysoce selektywna wobec receptorów α_{1A} -adrenergicznych zlokalizowanych głównie w ludzkim gruczole krokowym, podstawie pęcherza, szyjce pęcherza, torbce stercha i części stercowej moczowodu. Blokada tych receptorów α_{1A} -adrenergicznych powoduje rozluźnienie mięśni gładkich w tych tkankach, co zmniejsza opór podpęcherzowy, bez wpływu na kurczliwość mięśni gładkich wypieracza. Powoduje to poprawę objawów w fazie gromadzenia moczu (podrażnieniowych) i fazy wydalania moczu (zaporowych), powiązanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (objawy ze strony dolnych dróg moczowych, ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*, LUTS). Sylodosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów α_{1B} -adrenergicznych, zlokalizowanych głównie w układzie krążenia. Wykazano *in vitro*, że stosunek wiązania $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ sylodosyny (162:1) jest niezwykle wysoki.

Badania kliniczne

W badaniu klinicznym fazy II nad optymalną dawką, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym z użyciem placebo, dotyczącym sylodosyny 4 lub 8 mg raz na dobę, zaobserwowano większą poprawę wskaźnika objawów według Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *American Urologic Association*, AUA) podczas stosowania sylodosyny 8 mg (-6,8±5,8, n=90; p=0,0018) i sylodosyny 4 mg (-5,7±5,5, n=88; p=0,0355) w porównaniu z placebo (-4,0±5,5, n=83).

Ponad 800 pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami BPH (międzynarodowa skala objawów ze strony gruczołu krokowego, ang. *International Prostate Symptom Score*, IPSS, wartość początkowa ≥ 13) przyjmowało sylodosynę 8 mg raz na dobę w dwóch badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych z użyciem placebo, przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych oraz w jednym badaniu kontrolowanym z użyciem placebo i aktywnego leczenia, przeprowadzonym w Europie. We

wszystkich badaniach pacjenci, którzy nie reagowali na placebo w ciągu 4-tygodniowego okresu wstępnego badania z placebo (ang. *run-in*), byli przyporządkowani losowo do danego leczenia. We wszystkich badaniach pacjenci leczeni sylodosyną osiągnęli znaczniejsze zmniejszenie objawów BPH w fazie gromadzenia moczu (podrażnieniowych) i fazie wydalania moczu (zaporowych) w porównaniu z placebo według oceny po 12 tygodniach leczenia. Dane uzyskane w populacjach zgodnych z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-to-treat*) wszystkich badań przedstawiono poniżej:

Badanie	Grupa pacjentów leczonych	Liczba pacjentów	IPSS Punktacja łączna			IPSS Objawy podrażnieniowe		IPSS Objawy zaporowe	
			Wartość początkowa (±SD)	Zmiana w porównaniu do wartości początkowej	Różnica (95% CI) wobec placebo	Zmiana w porównaniu do wartości początkowej	Różnica (95% CI) wobec placebo	Zmiana w porównaniu do wartości początkowej	Różnica (95% CI) wobec placebo
US-1	Sylodosyna	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)
	Placebo	228	21±5	-3,6		-1,4		-2,2	
US-2	Sylodosyna	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)
	Placebo	229	21±5	-3,4		-1,3		-2,1	
Europa	Sylodosyna	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)
	Tamsulosyna	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 wobec placebo; ° p=0,002 wobec placebo

W badaniu klinicznym kontrolowanym z aktywnym leczeniem, przeprowadzanym w Europie, wykazano, że sylodosyna 8 mg raz na dobę nie jest gorsza niż tamsulosyna 0,4 mg raz na dobę. skorygowana średnia różnica (95% CI) w punktacji łącznej IPSS między leczeniami w populacji zgodnej z protokołem badania wynosiła 0,4 (-0,4 do 1,1). Odpowiedź na leczenie (tzn. poprawa dla punktacji łącznej IPSS wynosząca co najmniej 25%) była istotnie częstsza w grupie sylodosyny (68%) i tamsulosyny (65%) w porównaniu z placebo (53%).

W długookresowej, otwartej fazie obserwacyjnej tych badań kontrolowanych wszyscy pacjenci przyjmowali sylodosynę przez okres do 1 roku, poprawa objawów wywołana sylodosyną w 12. tygodniu leczenia utrzymywała się przez 1 rok.

We wszystkich badaniach klinicznych sylodosyny nie zaobserwowano istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej na plecach.

Sylodosyny 8 mg i 24 mg na dobę nie miał statystycznie istotnego wpływu na odstępy w EKG lub repolaryzację serca w stosunku do placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Urorec we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w BPH (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę sylodosyny i jej głównych metabolitów oceniano u dorosłych mężczyzn z BPH lub bez BPH po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dawek w zakresie od 0,1 mg do 48 mg na dobę. Farmakokinetyka sylodosyny jest liniowa w tym zakresie dawek.

Ekspozycja na główny metabolit w osoczu, glukuronid sylodosyny (KMD-3213G), w stanie równowagi dynamicznej jest około 3-krotnie większa niż na lek macierzysty. Sylodosyna i jej glukuronid osiągają stan równowagi dynamicznej odpowiednio po 3 dniach i 5 dniach leczenia.

Wchłanianie

Podawana doustnie sylodosyna jest dobrze wchłaniana, a wchłanianie jest proporcjonalne do dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 32%.

Badanie *in vitro* z użyciem komórek Caco-2 wykazało, że sylodosyna jest substratem P-glikoproteiny. Pokarm zmniejsza $C_{\max}$ o około 30%, zwiększa $t_{\max}$ o około 1 godziny i ma mały wpływ na AUC.

U zdrowych mężczyzn w docelowym przedziale wiekowym ($n=16$, średni wiek 55 ± 8 lat) uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podawaniu doustnym raz na dobę 8 mg natychmiast po śniadaniu przez 7 dni: $C_{\max}$ 87 ± 51 ng/ml (SD), $t_{\max}$ 2,5 godziny (zakres 1,0-3,0), AUC 433 ± 286 ng • h/ml.

Dystrybucja

Sylodosyna wykazuje objętość dystrybucji 0,81 l/kg i wiąże się w 96,6% z białkami osocza. Nie zachodzi dystrybucja do krwinek.

Stopień wiązania glukuronidu sylodosyny z białkami wynosi 91%.

Biotransformacja

Sylodosyna ulega znacznemu metabolizmowi szlakami glukuronidacji (UGT2B7), dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej oraz utleniania, głównie poprzez CYP3A4. Główny metabolit w osoczu, glukuronidowy koniugat sylodosyny (KMD-3213G), dla którego wykazano aktywność *in vitro*, ma przedłużony okres półtrwania (około 24 godzin) i osiąga około czterokrotnie wyższe stężenia w osoczu niż sylodosyna. Dane *in vitro* wskazują, że sylodosyna nie ma potencjału hamującego ani nie indukującego enzymów układów cytochromu P450.

Eliminacja

Po podaniu doustnym sylodosyny znakowanej izotopem ^{14}C odzysk radioaktywności po 7 dniach wynosił około 33,5% w moczu i 54,9% w kale. Klirens sylodosyny w organizmie wynosił około 0,28 l/h/kg. Sylodosyna jest wydalana głównie w postaci metabolitów, bardzo małe ilości niezmiennego leku są odzyskiwane w moczu. Końcowy okres półtrwania leku macierzystego i jego glukuronidu wynosi odpowiednio około 11 godzin i 18 godzin.

Specjalne grupy pacjentów

Populacja geriatryczna

Ekspozycja na sylodosynę i jej główne metabolity nie zmienia się istotnie wraz z wiekiem, nawet u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Populacja pediatryczna

Sylodosyny nie oceniano u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu dawki pojedynczej farmakokinetyka sylodosyny nie zmieniła się u dziewięciu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 według skali Child-Pugh) w porównaniu do dziewięciu zdrowych ochotników. Wyniki tego badania należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ włączeni pacjenci mieli normalne wartości biochemiczne, wskazujące na prawidłową funkcję metaboliczną, i byli sklasyfikowani jako pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na podstawie wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej.

Nie badano farmakokinetyki sylodosyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu dawki pojedynczej ekspozycja na sylodosynę (niezwiązaną) u pacjentów z łagodnymi ($n=8$) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($n=8$) prowadziła przeciętnie do zwiększenia $C_{\max}$ (1,6-krotnie) i AUC (1,7-krotnie) w stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($n=8$). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($n=5$) zwiększenie ekspozycji było 2,2-krotne dla $C_{\max}$ i 3,7-krotne dla AUC. Ekspozycja na główne metabolity, glukuronid sylodosyny i KMD-3293, była również zwiększona.

Kontrola stężenia w osoczu w badaniu klinicznym fazy III wykazała, że stężenia całkowitej sylodosyny nie zmieniły się po 4 tygodniach leczenia u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności ($n=70$) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($n=155$), zaś stężenia były przeciętnie dwukrotnie większe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności ($n=7$). Przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa pacjentów włączonych do wszystkich badań klinicznych nie wskazuje, aby łagodne zaburzenia czynności nerek ($n=487$) stanowiły dodatkowe zagrożenie dla bezpieczeństwa podczas leczenia sylodosyną (takie jak zwiększenie występowania zawrotów głowy lub niedociśnienia ortostatycznego), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($n=955$). W związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($n=35$), zaleca się niższą dawkę początkową 4 mg. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Urorec pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, potencjalnego działania rakotwórczego, mutagennego i teratogennego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działanie na zwierzęta (dotyczące tarczycy gryzoni) obserwowano jedynie w przypadku narażenia uznanego za wystarczająco większe niż maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

U samców szczurów obserwowano obniżoną płodność przy narażeniu na dawki przekraczające średnio dwukrotnie narażenie przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi. Zaobserwowane działanie było odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Mannitol (E421)

Magnezu stearynian

Sodu laurylosiarczan

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki są dostarczane w blistrach z folii PCW/PCWD/aluminiowej w tekturowych pudełkach.

Opakowania po 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlandia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Urorec 8 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 8 mg sylodosyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biała, nieprzezroczysta, twarda kapsułka żelatynowa, rozmiar 0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka to jedna kapsułka Urorec 8 mg na dobę. Dla specjalnych grup pacjentów zalecana jest jedna kapsułka Urorec 4 mg na dobę (patrz poniżej).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \geq 50$ do ≤ 80 ml/min).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \geq 30$ do < 50 ml/min) zalecana jest dawka początkowa 4 mg raz na dobę, którą można zwiększyć do 8 mg raz na dobę po tygodniu leczenia, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.

Nie zaleca się stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na brak danych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma właściwego wskazania do stosowania produktu leczniczego Urorec u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Kapsułkę należy zażywać z posiłkiem, najlepiej o stałej porze każdego dnia. Kapsułki nie należy przełamywać ani gryźć, lecz połykać w całości, najlepiej popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS)

Podczas operacji zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących α_1 -blokery lub uprzednio leczonych α_1 -blokerami obserwowano IFIS (odmianę zespołu małej źrenicy). Może to prowadzić do nasilonych powikłań w przebiegu operacji.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Urorec u pacjentów planujących operację zaćmy. Zaleca się przerwanie leczenia α_1 -blokerem 1-2 tygodnie przed operacją zaćmy, ale nie ustalono jeszcze korzyści wynikających z przerywania leczenia ani optymalnej długości przerwy w leczeniu przed operacją zaćmy.

W czasie oceny przedoperacyjnej zespół chirurgów i okulistów powinien ustalić, czy pacjenci zakwalifikowani do operacji zaćmy są lub byli leczeni produktem leczniczym Urorec, aby zapewnić dostępność odpowiednich środków do opanowania IFIS podczas operacji.

Działania ortostatyczne

Częstość występowania działań ortostatycznych podczas stosowania produktu leczniczego Urorec jest bardzo mała. Jednak u pojedynczych pacjentów może wystąpić obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, w rzadkich przypadkach prowadzące do omdlenia. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (takich jak zawroty głowy po pionizacji ciała) pacjent powinien usiąść lub położyć się aż do ustąpienia objawów. Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Urorec pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Urorec u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Urorec u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Rak gruczołu krokowego

Ponieważ BPH i rak gruczołu krokowego mogą dawać takie same objawy i występować równocześnie, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Urorec należy zbadać pacjentów z podejrzeniem BPH w celu wykluczenia obecności raka gruczołu krokowego. Przed leczeniem a następnie w regularnych odstępach czasu należy wykonywać badanie gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę i, w razie potrzeby, oznaczać stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. *Prostate Specific Antigen*, PSA).

Leczenie produktem leczniczym Urorec prowadzi do zmniejszenia ilości nasienia podczas orgazmu, co może mieć tymczasowy wpływ na męską płodność. Działanie to ustępuje po przerwaniu przyjmowania produktu leczniczego Urorec (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Sylodosyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, głównie przez CYP3A4, dehydrogenazę alkoholową i UGT2B7. Sylodosyna jest również substratem P-glikoproteiny. Substancje hamujące lub indukujące te enzymy i transportery mogą mieć wpływ na stężenia sylodosyny i jej aktywnego metabolitu w osoczu.

Alfa-blokery

Brak wystarczających informacji dotyczących bezpiecznego stosowania sylodosyny w połączeniu z innymi antagonistami receptora α -adrenergicznego. W związku z powyższym nie zaleca się równoczesnego stosowania innych antagonistów receptora α -adrenergicznego.

Inhibitory CYP3A4

W badaniu interakcji zaobserwowano 3,7-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia sylodosyny w osoczu i 3,1-krotne zwiększenie ekspozycji na sylodosynę (tzn. AUC) podczas równoczesnego podawania silnego inhibitora izoenzymu CYP3A4 (ketokonazol 400 mg). Nie zaleca się równoczesnego stosowania sylodosyny z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, itraconazol lub rytonawir).

W przypadku równoczesnego podawania sylodosyny z inhibitorem izoenzymu CYP3A4 o umiarkowanej mocy, takim jak diltiazem, obserwowano zwiększenie AUC sylodosyny o około 30%, ale nie odnotowano wpływu na C_{max} i okres półtrwania. Zmiana taka nie ma znaczenia klinicznego i nie wymaga dostosowania dawki.

Inhibitory PDE-5

Obserwowano bardzo niewielkie interakcje farmakodynamiczne między sylodosyną a maksymalnymi dawkami sydenafilu lub tadalafilu. W kontrolowanym badaniu z użyciem placebo z udziałem 24 pacjentów w wieku 45-78 lat, przyjmujących Urorec, równoczesne podawanie sydenafilu 100 mg lub tadalafilu 20 mg wywoływało nieistotne klinicznie średnie obniżenie skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, oceniane w testach ortostatycznych (pozycja stojąca wobec pozycji leżącej na plecach). U pacjentów w wieku powyżej 65 lat średnie obniżenie w różnych punktach czasu wynosiło między 5 a 15 mmHg (skurczowe) oraz 0 a 10 mmHg (rozkurczowe). Pozytywne testy ortostatyczne były tylko nieznacznie częstsze podczas równoczesnego podawania, jednak nie wystąpiły objawy niedociśnienia ortostatycznego ani zawroty głowy. Pacjentów zażywających inhibitory PDE-5 równocześnie z produktem leczniczym Urorec należy obserwować pod względem możliwych działań niepożądanych.

Leki przeciwnadciśnieniowe

W programie badań klinicznych wielu pacjentów było równocześnie poddawanych leczeniu przeciwnadciśnieniowemu (przeważnie lekami działającymi na układ renina-angiotensyna, beta-blokerami, antagonistami wapnia i lekami moczopędnymi), ale nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u tych pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność podczas rozpoczynania równoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych oraz obserwować pacjentów pod względem możliwych działań niepożądanych.

Digoksyna

Równoczesne podawanie sylodosyny 8 mg raz na dobę nie miało istotnego wpływu na stężenia digoksyny (substratu P-glikoproteiny) w stanie równowagi dynamicznej. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i laktacja

Nie dotyczy, ponieważ Urorec jest przeznaczony tylko dla pacjentów płci męskiej.

Płodność

W badaniach klinicznych podczas leczenia produktem leczniczym Urorec obserwowano występowanie wytrysku z mniejszą ilością nasienia lub bez nasienia (patrz punkt 4.8) z powodu farmakodynamicznych właściwości sylodosyny. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia takiego działania, mającego tymczasowo wpływ na męską płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia objawów związanych z niedociśnieniem ortostatycznym (takich jak zawroty głowy) oraz przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych lub obsługiwaniem urządzeń mechanicznych, zanim nie poznają, jak Urorec na nich działa.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Urorec badano w czterech kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby (z udziałem 931 pacjentów przyjmujących sylodosynę 8 mg raz na dobę i 733 pacjentów przyjmujących placebo) i w dwóch długookresowych otwartych badaniach fazy obserwacyjnej. Łącznie 1 581 pacjentów przyjmowało sylodosynę w dawce 8 mg raz na dobę, w tym 961 pacjentów przez okres co najmniej 6 miesięcy, a 384 pacjentów przez 1 rok.

Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania sylodosyny w kontrolowanych badaniach klinicznych z użyciem placebo i podczas długotrwałego stosowania były zaburzenia wytrysku, takie jak wytrysk wsteczny i anejakulacja (zmniejszona objętość wytrysku lub brak wytrysku), z częstością występowania wynoszącą 23%. Może to tymczasowo wpływać na męską płodność. Działanie to jest odwracalne w ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane, zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych i mające uzasadniony związek przyczynowy, są wymienione w tabeli poniżej według klasyfikacji układów narządowych MedDRA i częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania obserwowane działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			zmniejszone libido	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		zawroty głowy		omdlenie
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		niedociśnienie ortostatyczne		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		przekrwienie błony śluzowej nosa		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		biegunka	nudności suchość w jamie ustnej	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	wytrysk wsteczny anejakulacja		zaburzenia erekcji	

	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>				śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

Niedociśnienie ortostatyczne: częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego w badaniach klinicznych kontrolowanych z użyciem placebo wynosiła 1,2% z sylodosyną i 1,0% z placebo. Niedociśnienie ortostatyczne może sporadycznie prowadzić do omdlenia (patrz punkt 4.4).

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS): IFIS zgłaszano podczas operacji zaćmy (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Sylodosynę oceniano przy dawkach do 48 mg/dobę u zdrowych mężczyzn. Działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki było niedociśnienie ortostatyczne. W przypadku niedawnego zażycia, można rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Jeśli przedawkowanie produktu leczniczego Urorec prowadzi do niedociśnienia, należy zapewnić leczenie wspomagające układ krążenia. Dializa nie daje prawdopodobnie istotnych korzyści, ponieważ sylodosyna wiąże się w znacznym stopniu (96,6%) z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, kod ATC: G04CA04.

Mechanizm działania

Sylodosyna jest wysoce selektywna wobec receptorów α_{1A} -adrenergicznych zlokalizowanych głównie w ludzkim gruczole krokowym, podstawie pęcherza, szyjce pęcherza, torbce stercha i części sterчевой moczowodu. Blokada tych receptorów α_{1A} -adrenergicznych powoduje rozluźnienie mięśni gładkich w tych tkankach, co zmniejsza opór podpęcherzowy, bez wpływu na kurczliwość mięśni gładkich wypieracza. Powoduje to poprawę objawów w fazie gromadzenia moczu (podrażnieniowych) i fazie wydalania moczu (zaporowych), powiązanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (objawy ze strony dolnych dróg moczowych, ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*, LUTS). Sylodosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów α_{1B} -adrenergicznych, zlokalizowanych głównie w układzie krążenia. Wykazano *in vitro*, że stosunek wiązania $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ sylodosyny (162:1) jest niezwykle wysoki.

Badania kliniczne

W badaniu klinicznym fazy II nad optymalną dawką, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym z użyciem placebo, dotyczącym sylodosyny 4 lub 8 mg raz na dobę, zaobserwowano większą poprawę wskaźnika objawów według Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *American Urologic Association*, AUA) podczas stosowania sylodosyny 8 mg ($-6,8 \pm 5,8$, $n=90$; $p=0,0018$) i sylodosyny 4 mg ($-5,7 \pm 5,5$, $n=88$; $p=0,0355$) w porównaniu z placebo ($-4,0 \pm 5,5$, $n=83$).

Ponad 800 pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami BPH (międzynarodowa skala objawów ze strony gruczołu krokowego, ang. *International Prostate Symptom Score*, IPSS, wartość początkowa ≥ 13) przyjmowało sylodosynę 8 mg raz na dobę w dwóch badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych z użyciem placebo, przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych oraz w jednym badaniu kontrolowanym z użyciem placebo i aktywnego leczenia, przeprowadzonym w Europie. We

wszystkich badaniach pacjenci, którzy nie reagowali na placebo w ciągu 4-tygodniowego okresu wstępnego badania z placebo (ang. *run-in*), byli przyporządkowani losowo do danego leczenia. We wszystkich badaniach pacjenci leczeni sylodosyną osiągnęli znaczniejsze zmniejszenie objawów BPH w fazie gromadzenia moczu (podrażnieniowych) i fazie wydalania moczu (zaporowych) w porównaniu z placebo według oceny po 12 tygodniach leczenia. Dane uzyskane w populacjach zgodnych z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-to-treat*) wszystkich badań przedstawiono poniżej:

Badanie	Grupa pacjentów leczonych	Liczba pacjentów	IPSS Punktacja łączna			IPSS Objawy podrażnieniowe		IPSS Objawy zaporowe	
			Wartość początkowa (±SD)	Zmiana w porównaniu do wartości początkowej	Różnica (95% CI) wobec placebo	Zmiana w porównaniu do wartości początkowej	Różnica (95% CI) wobec placebo	Zmiana w porównaniu do wartości początkowej	Różnica (95% CI) wobec placebo
US-1	Sylodosyna	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)
	Placebo	228	21±5	-3,6		-1,4		-2,2	
US-2	Sylodosyna	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)
	Placebo	229	21±5	-3,4		-1,3		-2,1	
Europa	Sylodosyna	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)
	Tamsulosyna	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 wobec placebo; ° p =0,002 wobec placebo

W badaniu klinicznym kontrolowanym z aktywnym leczeniem, przeprowadzanym w Europie, wykazano, że sylodosyna 8 mg raz na dobę nie jest gorsza niż tamsulosyna 0,4 mg raz na dobę. skorygowana średnia różnica (95% CI) w punktacji łącznej IPSS między leczeniami w populacji zgodnej z protokołem badania wynosiła 0,4 (-0,4 do 1,1). Odpowiedź na leczenie (tzn. poprawa dla punktacji łącznej IPSS wynosząca co najmniej 25%) była istotnie częstsza w grupie sylodosyny (68%) i tamsulosyny (65%) w porównaniu z placebo (53%).

W długookresowej, otwartej fazie obserwacyjnej tych badań kontrolowanych wszyscy pacjenci przyjmowali sylodosynę przez okres do 1 roku, poprawa objawów wywołana sylodosyną w 12. tygodniu leczenia utrzymywała się przez 1 rok.

We wszystkich badaniach klinicznych sylodosyny nie zaobserwowano istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej na plecach.

Sylodosyny 8 mg i 24 mg na dobę nie miał statystycznie istotnego wpływu na odstępy w EKG lub repolaryzację serca w stosunku do placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Urorec we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w BPH (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę sylodosyny i jej głównych metabolitów oceniano u dorosłych mężczyzn z BPH lub bez BPH po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dawek w zakresie od 0,1 mg do 48 mg na dobę. Farmakokinetyka sylodosyny jest liniowa w tym zakresie dawek.

Ekspozycja na główny metabolit w osoczu, glukuronid sylodosyny (KMD-3213G), w stanie równowagi dynamicznej jest około 3-krotnie większa niż na lek macierzysty. Sylodosyna i jej glukuronid osiągają stan równowagi dynamicznej odpowiednio po 3 dniach i 5 dniach leczenia.

Wchłanianie

Podawana doustnie sylodosyna jest dobrze wchłaniana, a wchłanianie jest proporcjonalne do dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 32%.

Badanie *in vitro* z użyciem komórek Caco-2 wykazało, że sylodosyna jest substratem P-glikoproteiny. Pokarm zmniejsza $C_{\max}$ o około 30%, zwiększa $t_{\max}$ o około 1 godziny i ma mały wpływ na AUC.

U zdrowych mężczyzn w docelowym przedziale wiekowym ($n=16$, średni wiek 55 ± 8 lat) uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podawaniu doustnym raz na dobę 8 mg natychmiast po śniadaniu przez 7 dni: $C_{\max}$ 87 ± 51 ng/ml (SD), $t_{\max}$ 2,5 godziny (zakres 1,0-3,0), AUC 433 ± 286 ng • h/ml.

Dystrybucja

Sylodosyna wykazuje objętość dystrybucji 0,81 l/kg i wiąże się w 96,6% z białkami osocza. Nie zachodzi dystrybucja do krwinek.

Stopień wiązania glukuronidu sylodosyny z białkami wynosi 91%.

Biotransformacja

Sylodosyna ulega znacznemu metabolizmowi szlakami glukuronidacji (UGT2B7), dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej oraz utleniania, głównie poprzez CYP3A4. Główny metabolit w osoczu, glukuronidowy koniugat sylodosyny (KMD-3213G), dla którego wykazano aktywność *in vitro*, ma przedłużony okres półtrwania (około 24 godzin) i osiąga około czterokrotnie wyższe stężenia w osoczu niż sylodosyna. Dane *in vitro* wskazują, że sylodosyna nie ma potencjału hamującego ani nie indukującego enzymów układów cytochromu P450.

Eliminacja

Po podaniu doustnym sylodosyny znakowanej izotopem ^{14}C odzysk radioaktywności po 7 dniach wynosił około 33,5% w moczu i 54,9% w kale. Klirens sylodosyny w organizmie wynosił około 0,28 l/h/kg. Sylodosyna jest wydalana głównie w postaci metabolitów, bardzo małe ilości niezmiennego leku są odzyskiwane w moczu. Końcowy okres półtrwania leku macierzystego i jego glukuronidu wynosi odpowiednio około 11 godzin i 18 godzin.

Specjalne grupy pacjentów

Populacja geriatryczna

Ekspozycja na sylodosynę i jej główne metabolity nie zmienia się istotnie wraz z wiekiem, nawet u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Populacja pediatryczna

Sylodosyny nie oceniano u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu dawki pojedynczej farmakokinetyka sylodosyny nie zmieniła się u dziewięciu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 według skali Child-Pugh) w porównaniu do dziewięciu zdrowych ochotników. Wyniki tego badania należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ włączeni pacjenci mieli normalne wartości biochemiczne, wskazujące na prawidłową funkcję metaboliczną, i byli sklasyfikowani jako pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na podstawie wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej.

Nie badano farmakokinetyki sylodosyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu dawki pojedynczej ekspozycja na sylodosynę (niezwiązaną) u pacjentów z łagodnymi ($n=8$) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($n=8$) prowadziła przeciętnie do zwiększenia $C_{\max}$ (1,6-krotnie) i AUC (1,7-krotnie) w stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($n=8$). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($n=5$) zwiększenie ekspozycji było 2,2-krotne dla $C_{\max}$ i 3,7-krotne dla AUC. Ekspozycja na główne metabolity, glukuronid sylodosyny i KMD-3293, była również zwiększona.

Kontrola stężenia w osoczu w badaniu klinicznym fazy III wykazała, że stężenia całkowitej sylodosyny nie zmieniły się po 4 tygodniach leczenia u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności ($n=70$) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($n=155$), zaś stężenia były przeciętnie dwukrotnie większe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności ($n=7$). Przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa pacjentów włączonych do wszystkich badań klinicznych nie wskazuje, aby łagodne zaburzenia czynności nerek ($n=487$) stanowiły dodatkowe zagrożenie dla bezpieczeństwa podczas leczenia sylodosyną (takie jak zwiększenie występowania zawrotów głowy lub niedociśnienia ortostatycznego), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($n=955$). W związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($n=35$), zaleca się niższą dawkę początkową 4 mg. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Urorec pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, potencjalnego działania rakotwórczego, mutagennego i teratogennego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działanie na zwierzęta (dotyczące tarczycy gryzoni) obserwowano jedynie w przypadku narażenia uznanego za wystarczająco większe niż maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

U samców szczurów obserwowano obniżoną płodność przy narażeniu na dawki przekraczające średnio dwukrotnie narażenie przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi. Zaobserwowane działanie było odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Mannitol (E421)

Magnezu stearynian

Sodu laurylosiarczan

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki są dostarczane w blistrach z folii PCW/PCWD/aluminiowej w tekturowych pudełkach.

Opakowania po 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlandia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via M. Civitali 1
I-20148 Milan
Włochy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby wszyscy chirurdzy oczni w krajach UE, w których sylodosyna zostanie wprowadzona na rynek, otrzymali następujące informacje:

- bezpośredni komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia (ang. *Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) dotyczący związku sylodosyny ze śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*) oraz dwa odnośniki literaturowe wymienione w tekście komunikatu (w momencie wprowadzenia do obrotu)
- diagram opisujący postępowanie z pacjentami zakwalifikowanymi do operacji zaćmy (w momencie wprowadzenia i po wprowadzeniu do obrotu)
- program edukacyjny dotyczący zapobiegania i opanowania IFIS (w momencie wprowadzenia i po wprowadzeniu do obrotu); dotyczący następujących tematów:
 1. istotne klinicznie odnośniki literaturowe dotyczące zapobiegania i opanowania IFIS;
 2. ocena przedoperacyjna: zespoły chirurgów ocznych i okulistów powinny ustalić, czy pacjenci zakwalifikowani do operacji zaćmy są lub byli leczeni sylodosyną, aby zapewnić dostępność odpowiednich środków do opanowania IFIS podczas operacji.
 3. zalecenie dla zespołów chirurgów i okulistów: zalecane jest przerwanie leczenia antagonistami receptorów α_1 -adrenergicznych 2 tygodnie przed operacją zaćmy, ale nie ustalono jeszcze korzyści i czasu trwania przerwy w leczeniu przed operacją zaćmy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 1, uaktualnionej we wrześniu 2009, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 4 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z następnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMEA.

Okres zbierania danych (ang. *Data Lock Point*, DLP) i cykl PSUR będą opierać się na dacie pierwszej rejestracji na świecie (ang. *International Birth Date*, IBD) syldosyny.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Urorec 4 mg kapsułki twarde
sylodosyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg sylodosyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

5 kapsułek twardych
10 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych
30 kapsułek twardych
50 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych
100 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Urorec 4 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry z folii PCW/PCWD/aluminium

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Urorec 4 mg kapsułki twarde
sylodosyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Recordati Ireland Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Urorec 8 mg kapsułki twarde
sylodosyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 8 mg sylodosyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

5 kapsułek twardych
10 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych
30 kapsułek twardych
50 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych
100 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Urorec 8 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry z folii PCW/PCWD/aluminium

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Urorec 8 mg kapsułki twarde
sylodosyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Recordati Ireland Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE