

гипотензией в анамнезе не рекомендуется принимать силодозин. При первых признаках ортостатической гипотензии (головокружение, слабость) пациент должен сесть или лечь и оставаться в этом положении до тех пор, пока симптомы ортостатической гипотензии не исчезнут. Поскольку доброкачественная гиперплазия предстательной железы и злокачественная опухоль предстательной железы имеют сходные симптомы и могут развиваться вместе, пациентам с подозрением на доброкачественную гиперплазию предстательной железы перед назначением препарата необходимо обследование для исключения злокачественной опухоли предстательной железы.

Пальцевое ректальное исследование и, при необходимости, определение простатического специфического антигена (ПСА) должны быть выполнены до начала лечения и через регулярные промежутки времени после него.

Лечение силодозином может приводить к уменьшению выделяемого количества семенной жидкости во время оргазма, что может временно сказаться на мужской фертильности. Этот эффект исчезает после прекращения приема силодозина.

У пациентов, принимающих или принимавших альфа<sub>1</sub>-адреноблокаторы, во время операции по поводу катаракты может возникнуть интраоперационный синдром «дряблой» радужки (ИСДР), что может привести к осложнениям во время операции. Пациентам, у которых запланирована операция по поводу катаракты, не рекомендуется начинать лечение силодозином. Рекомендуется прекращение лечения альфа<sub>1</sub>-адреноблокаторами за 1–2 недели до такой операции, но преимущества и продолжительность прекращения терапии до операции по удалению катаракты еще не установлены.

При предварительной оценке перед операцией хирурги и офтальмологи должны учитывать - принимали или принимают силодозин пациенты, у которых запланирована данная операция, для принятия соответствующих мер по ведению и контролю ИСДР.

Не проводилось исследований влияния силодозина на способность управлять транспортными средствами и оборудованием. Пациентов следует информировать о возможных проявлениях симптомов, связанных с ортостатической гипотензией (например, головокружения), а в случае их возникновения воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### Форма выпуска

Капсулы по 4 мг и 8 мг. По 5 или 10 капсул в контурной ячейковой упаковке ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 3, 5, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по

применению в картонной пачке.

#### Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту.

#### Производитель

Производится компанией Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.п.А. от имени Рекордати Ирландия Лтд, по лицензии Киссей Фармасьютикал Ко. Лтд, Мацумото, Япония.

Адрес места производства: Виа М. Чивитали, 1, 20148, Милан, Италия.

#### Владелец регистрационного удостоверения

Рекордати Ирландия Лтд., Ирландия

Рахинз Ист, Рингаскидди, Ко. Корк

#### Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», Россия.

123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12.

тел.: +7 (495) 225-80-01,

факс: +7 (495) 258 20 07

E-mail: info@rusfic.com



## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

# УРОРЕК

Регистрационное удостоверение: ЛСР – 005971/10

Торговое название: Урорек

Лекарственная форма: капсулы

МНН или группировочное название: Силодозин

#### Состав на одну капсулу:

Активное вещество: силодозин 4 мг или 8 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол 132,4 мг (264,8 мг), крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500™) 9 мг (18 мг), крахмал прежелатинизированный (крахмал PCS™ PC-10) 26 мг (52 мг), натрия лаурилсульфат 1,8 мг (3,6 мг), магния стеарат 1,8 мг (3,6 мг).

Состав желатиновой капсулы: желатин 47,434 мг (98,0 мг), титана диоксид 0,48 мг (2,0 мг), краситель железа оксид желтый (E-172) 0,086 мг (только для 4 мг).

#### Описание

Твердые желатиновые капсулы желтого цвета размер 3 (для дозировки 4 мг). Твердые желатиновые капсулы белого цвета размер 0 (для дозировки 8 мг). Содержимое капсул – аморфный или мелкокристаллический порошок от белого до светло - желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения доброкачественной гиперплазии простаты.

Код АТХ: [G04CA04].

#### Фармакологические свойства

##### Фармакодинамика

##### Механизм действия

Силодозин, высокоселективный конкурентный антагонист альфа<sub>1А</sub>-адренорецепторов, которые в основном расположены в предстательной железе, в тканях дна и шейки мочевого пузыря, капсуле предстательной железы и простатической части мочеиспускательного канала.

Блокада альфа<sub>1А</sub>-адренорецепторов снижает тонус гладкой мускулатуры в этих тканях, что ведет к улучшению оттока мочи из мочевого пузыря. Одновременно уменьшаются симптомы обструкции и раздражения, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В исследованиях *in vitro* было показано, что средство силодозина к альфа<sub>1А</sub>-адренорецепторам в 162 раза превосходит его способность взаимодействовать с альфа<sub>1В</sub>-адренорецепторами, которые расположены в гладких мышцах сосудов. Благодаря высокой

селективности силодозин не вызывает клинически значимого снижения артериального давления (АД) у пациентов с исходно нормальным АД.

#### Фармакокинетика

Силодозин хорошо всасывается после перорального приема, абсорбция пропорциональна дозе. Абсолютная биодоступность составляет около 32 %. Пища снижает максимальную концентрацию (C<sub>max</sub>) примерно на 30 %, увеличивая время достижения максимальной концентрации (t<sub>max</sub>) примерно до 1 ч и оказывает минимальное влияние на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC). После перорального приема 8 мг один раз в день сразу после завтрака в течение 7 дней отмечены следующие фармакокинетические параметры: C<sub>max</sub> – 87±51 нг/мл (sd), t<sub>max</sub> – 2,5 ч (диапазон 1,0-3,0), AUC – 433±286 нг•ч/мл.

Объем распределения силодозина составляет 0,81 л/кг, связывание с белками плазмы составляет 96,6 %. Силодозин метаболизируется посредством глюкуронирования (с участием UGT2B7), с участием алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, окислительных путей, в основном с участием CYP3A4. Основной активный метаболит в плазме карбамоилглюкуронид (KMD-3213G) достигает плазменной концентрации в 4 раза большей, чем сам силодозин. Связывание силодозина глюкуронида с белками плазмы составляет 91 %. Силодозин не обладает потенциалом индукции или ингибирования изоферментов цитохрома P450. 33,5 % силодозина выводится через почки и 54,9 % через кишечник. Клиренс силодозина составляет около 0,28 л/ч/кг. Силодозин экскретируется в основном в виде метаболитов и в очень малом количестве в неизменном виде с мочой. Конечный период полувыведения T<sub>1/2</sub> силодозина и глюкуронида составляет 11 часов и 18 часов соответственно.

#### Фармакокинетика у различных групп пациентов

**Пожилые пациенты:** фармакокинетика силодозина и метаболитов существенно не зависит от возраста. Клиренс силодозина не меняется у пациентов старше 75 лет.

**Применение у детей:** Применение силодозина не оценивалось у пациентов моложе 18 лет.

**Пациенты с нарушенной функцией печени:** У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью), фармакокинетика силодозина значимо не меняется.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью фармакокинетику силодозина не изучали.

**Пациенты с нарушением функции почек:** Для пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\geq 50 - \leq 80$  мл/мин) не требуется коррекция дозы. Для пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина  $\geq 30 - < 50$  мл/мин) рекомендуется низкая начальная доза - 4 мг. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) назначение силодозина не рекомендуется.

#### Показания к применению

Лечение симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

#### Противопоказания к применению

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость
- Дети до 18 лет
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- Тяжелая печеночная недостаточность (недостаточно клинических данных)

#### С осторожностью

При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин).

#### Беременность и лактация

Силодозин предназначен только для мужчин.

#### Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза – 8 мг однократно, одновременно с приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время суток. Необходимо проглатывать капсулу целиком, желательно запивать стаканом воды.

#### Пациенты с нарушением функции почек:

У пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\geq 50 - \leq 80$  мл/мин) коррекция дозы не требуется. Для лечения пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина  $\geq 30$  до  $< 50$  мл/мин) рекомендуется в течение первой недели принимать начальную дозу по 4 мг в сутки, при хорошей индивидуальной переносимости доза может быть увеличена до 8 мг в сутки. Применение препарата для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) не рекомендуется. **Пациенты с нарушенной функцией печени:**

Для пациентов с легкой печеночной недостаточностью и с печеночной недостаточностью средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Из-за отсутствия данных, применение препарата для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется.

#### Пожилые пациенты:

Для пожилых людей коррекция дозы не требуется.

#### Применение у детей:

Соответствующего применения препарата Урорек в педиатрической практике по показаниям к применению не было.

#### Побочное действие

Ниже перечислены нежелательные побочные реакции, отмеченные во всех клинических исследованиях и на протяжении международного постмаркетингового опыта применения, в отношении которых существует причинная взаимосвязь, согласно классификации MedDRA в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой развития: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко (от  $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (частота не может быть определена по доступным данным).

#### Нарушения со стороны иммунной системы

*Очень редко:* аллергические реакции: ангионевротический отек лица, языка и гортани\*.

#### Нарушения психики

*Нечасто:* снижение либидо.

#### Нарушения со стороны нервной системы

*Часто:* головокружение, *редко:* потеря сознания\*, *частота неизвестна:* синкопе.

#### Нарушения со стороны сердца

*Нечасто:* тахикардия\*, *редко:* ощущение сердцебиения\*.

#### Нарушения со стороны сосудов

*Часто:* ортостатическая гипотензия, *нечасто:* снижение артериального давления\*.

#### Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

*Часто:* заложенность носа.

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Часто:* диарея, *нечасто:* тошнота, сухость во рту.

#### Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

*Нечасто:* отклонение от нормы показателей функции печени\*.

#### Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

*Нечасто:* сыпь\*, кожный зуд\*, крапивница\*, лекарственный дерматит\*.

#### Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

*Очень часто:* ретроградная эякуляция, анэякуляция, *нечасто:* эректильная дисфункция.

#### Травмы, отравления и осложнения процедур

*Частота неизвестна:* интраоперационный синдром

«дряблой» радужки во время операций по поводу катаракты.

\* - побочные эффекты, зарегистрированные спонтанно в ходе международного постмаркетингового опыта применения (частота встречаемости была рассчитана исходя из встречаемости явлений в ходе клинических исследований I-IV фаз и неинтервенционных исследований).

**Ортостатическая гипотензия:** частота ортостатической гипотензии в плацебо-контролируемых клинических исследованиях составила 1,2 % в группе, принимающей силодозин и 1,0 % в группе, принимающей плацебо. Ортостатическая гипотензия иногда может стать причиной обморока.

**Интраоперационный синдром дряблой радужки (ИСДР):** Сообщалось о развитии ИСДР во время операции по удалению катаракты.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

#### Передозировка

Силодозин оценивался в дозе до 48 мг/день у здоровых мужчин. Дозозависимой нежелательной реакцией была постуральная гипотензия. При недавнем приеме внутрь возможна инициация рвоты или промывание желудка. Если передозировка препарата Урорек привела к гипотензии, необходимо провести меры по поддержке сердечно-сосудистой системы пациента. Маловероятно, что диализ даст существенные результаты, так как силодозин активно связывается с белком крови (96,6 %).

#### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Силодозин активно метаболизируется, главным образом, посредством CYP3A4, алкогольдегидрогеназы и UGT2B7. Силодозин также является субстратом для P-гликопротеина. Вещества, которые ингибируют или индуцируют эти ферменты и переносчики, могут влиять на концентрацию силодозина и его активного метаболита в плазме.

#### Альфа-блокаторы

Достаточной информации о безопасности совместного приема силодозина и других альфа-адреноблокаторов нет. Поэтому одновременный прием других антагонистов альфа-адренорецепторов не рекомендуется.

#### Ингибиторы CYP3A4

В исследовании взаимодействия было обнаружено 3,7-кратное повышение максимальной концентрации силодозина в плазме и 3,1-кратное усиление воздействия силодозина (т.е. AUC) при одновременном введении сильнодействующего ингибитора CYP3A4 (кетоконазол 400 мг).

Одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, итраконазол и ритонавир) не рекомендуется.

При совместном приеме силодозина и умеренного ингибитора CYP3A4, например, дилтиазема, наблюдалось приблизительно 30 % увеличение AUC силодозина, но на значения  $C_{max}$  и период полувыведения влияния не было. Это изменение не является клинически важным, коррекция дозы не требуется.

#### Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа

Между силодозином и максимальной дозой силденафила или тадалафила наблюдалось только минимальное фармакодинамическое взаимодействие. В плацебо-контролируемом исследовании у 24 человек в возрасте 45-78 лет, получавших силодозин, одновременное назначение силденафила 100 мг или тадалафила 20 мг вызвало клинически не значимое среднее снижение систолического или диастолического артериального давления, что оценивалось при проведении ортостатической пробы (разница пульса лежа и стоя). У пациентов старше 65 лет среднее снижение в различные моменты времени было между 5 и 15 мм рт. ст. (систолическое) и между 0 и 10 мм рт. ст. (диастолическое). Положительные результаты ортостатических проб были лишь незначительно более частыми во время совместного приема препаратов, однако, симптоматического ортостаза или головокружения не было зафиксировано. Состояние пациентов, одновременно получающих ингибиторы ФДЭ-5 и препарат, должно контролироваться на возможное развитие нежелательных реакций.

#### Гипотензивные средства

В соответствии с программой клинического исследования многие пациенты получали сопутствующую терапию гипотензивными средствами (в основном, средствами, воздействующими на ренин-ангиотензиновую систему, бета-блокаторами, антагонистами кальция и диуретиками) без повышения частоты ортостатической гипотензии. Тем не менее, необходимо принимать меры предосторожности при одновременном применении препарата с гипотензивными средствами. Состояние пациентов должно контролироваться на возможное развитие нежелательных реакций.

#### Дигоксин

При одновременном приеме силодозина 8 мг один раз в день не было отмечено существенного влияния на плато концентраций дигоксина, субстрата P-гликопротеина. Коррекция дозы не требуется.

#### Особые указания

Как и при применении других альфа-адреноблокаторов при лечении силодозином может наблюдаться снижение АД, ортостатическая гипотензия. Пациентам с ортостатической