

Состав

действующее вещество: 1 капсула содержит 8 мг силодозина;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), крахмал пептизований кукурузный, вода очищенная, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, желатин, титана диоксид (Е 171), для дозирования 4 мг железа оксид желтый (Е 172).

Лекарственная форма

Капсулы твердые.

Основные физико-химические свойства:

капсулы твердые, содержащие 8 мг силодозина.

Фармакотерапевтическая группа

Антагонисты α -адренорецепторов. Силодозин.

Код АТХ G04C A04.

Фармакодинамика

Силодозин является препаратом высокой избирательного действия, антагонистом α 1А-адренорецепторов, содержащиеся преимущественно в предстательной железе, на дне мочевого пузыря, в шейке мочевого пузыря, в капсуле простаты и предстательной части уретры. Блокада данных α 1А-адренорецепторов обеспечивает расслабление гладкой мускулатуры этого отдела, что, в свою очередь, повышает скорость оттока мочи, не влияя на сократимость гладких мышц детрузора. В результате исчезают симптомы раздражения и обструкции, обусловленные доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).

Силодозин характеризуется гораздо меньшим сродством с α 1В адренорецепторами, которые локализуются преимущественно в тканях сердечно-сосудистой системы.

Исследования in vitro показали, что способность силодозина связываться с адренорецепторами α 1А и α 1В соотносится как 162: 1.

Достоверно известно, что улучшение симптоматики по шкале Американской урологической ассоциации (АУА) обеспечивается при приеме силодозина в дозе

4 мг или 8 мг значительно лучше, чем при приеме плацебо. Клинические исследования, проводившиеся в Соединенных Штатах и Европе с силодозином в дозе 8 мг 1 раз в сутки, продемонстрировали значительное уменьшение симптомов ДГПЖ как накопление (раздражение), так и выпуска (обструкции) по сравнению с плацебо, согласно оценке Международной шкалы оценки простатических симптомов (International Prostate Symptom Score, IPSS) через 12 недель лечения. Во время клинических исследований, проведенных в Европе, силодозин в дозе 8 мг 1 раз в сутки оказался не менее эффективным при тамсулозин в дозе 0,4 мг 1 раз в сутки. Частота положительной реакции на лечение, то есть улучшение по общей оценке IPSS, была значительно выше в группе, принимавшей силодозин и тамсулозин, по сравнению с плацебо.

В долгосрочной открытой удлиненной фазе этих клинических исследований, в которых пациенты получали силодозин до 1 года, улучшение симптомов под влиянием силодозина на 12-й неделе лечения сохранялось более 1 года.

В IV фазе клинического исследования, которое проводилось в Европе согласно оценке Международной шкалы оценки простатических симптомов, в 77,1% пациентов наблюдался отзыв на лечение. Примерно в половине случаев пациенты с наиболее надоедливыми симптомами, а именно - никтурия, повышение частоты мочеиспускания, ослабление потока, императивные позывы к мочеиспусканию, подтекание мочи в конце акта мочеиспускания и неполное опорожнение мочевого пузыря, сообщили об улучшении состояния, как указано в опроснике Международной организации по проблемам недержания мочи (International Continence Society, ICS) для мужчин.

Во всех клинических исследованиях, проводили при условии приема силодозина, не наблюдалось существенного снижения артериального давления у пациента в горизонтальном положении.

Силодозин в дозе 8 мг и 24 мг в сутки по сравнению с плацебо не имеет статистически значимого влияния на интервалы ЭКГ или реполяризацию сердца.

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики силодозина и его основных метаболитов оценивались при приеме препарата взрослыми пациентами мужского пола, здоровыми или больными ДГПЖ, после однократного и / или многократного приема в дозах от 0,1 мг до 48 мг в сутки. В указанном диапазоне доз фармакокинетические характеристики силодозина меняются линейно.

Экспозиция основного метаболита, силодозина глюкуронида (KMD-3213G), в плазме крови в равновесном состоянии в 3 раза больше первоначального препарата. Силодозин и его глюкуронид достигают состояния равновесия через 3 дня и 5 дней лечения соответственно.

Абсорбция

Силодозин при пероральном введении хорошо усваивается организмом, значение абсорбции пропорционально введенной дозы. Абсолютная биодоступность препарата составляет около 32%.

Исследования in vitro с клетками Caco-2 показало, что силодозин является субстратом Р-гликопротеина.

В случае приема препарата с пищей значение максимальной концентрации снижается примерно на 30%, t_{max} увеличивается примерно на 1 час, изменение значения AUC не наблюдается. После приема 8 мг 1 раз в день сразу после завтрака в течение 7 дней были определены следующие фармакокинетические показатели: максимальная концентрация - 87 ± 51 нг / мл (св), t_{max} - 2,5 часа (диапазон 1,0-3,0) , AUC - 433 ± 286 нг / ч / мл.

Распределение

Объем распределения силодозина составляет 0,81 л / кг. Силодозин на 96,6% связывается с белками плазмы крови. Он не распределяется в клетках крови.

Связывание с белками силодозина глюкуронида составляет 91%.

Биологическое преобразования

Метаболизм силодозина осуществляется за счет процессов глюкуронизации (UGT2B7), алкоголь- и альдегиддегидрогеназы и окисления, в основном CYP3A4. Главный метаболит в плазме крови - конъюгированный глюкуронид силодозина (KMD-3213G), активность которого подтверждена in vitro - характеризуется более длительным периодом полувыведения (примерно 24 часа), его концентрация в плазме крови примерно в 4 раза превышает значение концентрации самого силодозина. Данные in vitro указывают на то, что силодозин не оказывает ингибирующего или потенцирующего действия на изоферменты системы цитохрома P450.

Вывод

После приема силодозина через 7 дней примерно 33,5% выводится с мочой и 54,9% - с калом. Общий клиренс силодозина составляет примерно 0,28 л / ч / кг. Силодозин выводится преимущественно в виде метаболитов, и только крайне

незначительный процент препарата в неизмененном виде выводится с мочой. Терминальный период полувыведения неизмененного препарата и его глюкуронидов составляет примерно 11:00 и 18 часов соответственно.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты пожилого возраста

Характеристики воздействия силодозина и его основных метаболитов не зависящие от возраста пациента. Общий клиренс силодозина сохраняется неизменным и в случае приема препарата пациентами старше 75 лет.

Дети

Влияние от применения силодозина ни оценивали у пациентов в возрасте до 18 лет.

Нарушение функции печени

Фармакокинетические характеристики силодозина одинаковы как у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (оценка по шкале Чайлд-Пью 7-9 баллов), так и у здоровых добровольцев. Результаты этого исследования следует толковать с осторожностью, поскольку у пациентов были нормальные биохимические показатели, что указывает на нормальную метаболическую функцию, и они классифицировались как пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести с учетом асцит и печеночную энцефалопатию. Фармакокинетика силодозина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась.

Нарушение функции почек

Исследование результатов применения однократной дозы показало, что значение максимальной концентрации и AUC силодозина (несвязанного) при приеме пациентов с нарушением функции почек с умеренным или средней степенью тяжести повышаются в 1,6 и 1,7 раза соответственно по сравнению с показателями у пациентов с нормально функционирующими почками. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек наблюдалось повышение показателей максимальной концентрации в 2,2 раза и AUC - в 3,7 раза. Значение фармакокинетических характеристик основных метаболитов препарата, силодозина глюкуронида и KMD3293 также повысились.

Концентрация силодозина в плазме крови после 4 недель приема пациентами с нарушением функции почек средней степени тяжести такая же, как и у пациентов с нормально функционирующими почками, а у пациентов с

нарушением функции почек средней степени тяжести концентрация возрастает вдвое.

Обзор всех данных по безопасности препарата свидетельствует о том, что терапия силодозином при нарушении функции почек средней степени тяжести не ассоциируется с возрастанием риска головокружений или ортостатической гипотензии по сравнению с терапией пациентов с нормально функционирующими почками. Итак, коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести не требуется. В связи с ограниченностью данных о результатах приема препарата пациентами с нарушением функции почек средней степени тяжести начальная рекомендуемая доза препарата составляет 4 мг. Применение силодозина в терапии пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени не рекомендуется.

Показания

Симптоматическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к силодозину или любой из вспомогательных веществ в составе препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Силодозин активно метаболизируется, особенно CYP3A4, алкогольдегидрогеназой и UGT2B7. Силодозин также выступает субстратом для Р-гликопротеина. Вещества, которые ингибируют или индуцируют эти ферменты и переносчики, могут повлиять на концентрации в плазме крови силодозина и его активных метаболитов.

α-блокаторы

Надлежащей информации о безопасности применения силодозина в одновременной терапии с антагонистами α-адренорецепторов нет. В связи с этим одновременное применение с другими антагонистами α-адренорецепторов не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»).

Ингибиторы изоферментов системы CYP3A4

По результатам исследования лекарственных взаимодействий установлено, что при одновременном применении с ингибиторами изоферментов системы CYP3A4 (кетоконазол, 400 мг) максимальная концентрация силодозина в плазме крови повышается в 3,7 раза, а влияние силодозина (значение AUC) повышается в 3,1 раза. Одновременное применение с ингибиторами изоферментов системы CYP3A4 (как, например, кетоконазол, итраконазол или ритонавир) не рекомендуется.

При одновременном применении силодозина с умеренными ингибиторами изоферментов системы CYP3A4, как, например, дилтиазем, наблюдалось увеличение значения AUC примерно на 30%, но значение максимальной концентрации и период полувыведения оставались без изменений. Данное изменение не имеет клинического значения, следовательно, коррекция дозы не требуется.

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (PDE-5)

При одновременном применении силденафила в дозе 100 мг тадалафила в дозе 20 мг наблюдалась минимальная фармакодинамическая взаимодействие, не вызывала клинически значимого существенного снижения систолического или диастолического артериального давления согласно результатам ортостатической пробы (в вертикальном положении против горизонтального положения). У пациентов старше 65 лет среднее снижение в разные моменты времени были между 5 и 15 мм рт.ст. (Систолическое) и 0 и 10 мм рт.ст. (диастолическое). При одновременном применении препаратов положительные ортостатические пробы были не намного чаще; однако случаев симптоматической ортостатической гипотензии или головокружения не было. Следует обеспечить мониторинг пациентов, принимающих препарат Урорек одновременно с ингибиторами PDE-5, во избежание возможных нежелательных реакций.

Антигипертензивные препараты

В программе клинического исследования многие пациенты получали одновременную терапию антигипертензивными препаратами (в основном вещества, влияющие на систему ренин-ангиотензин, бета-блокаторы, антагонисты кальция и мочегонные средства) без повышения вероятности возникновения ортостатической гипотензии. Однако следует быть осторожными, начиная одновременно принимать антигипертензивные препараты; необходимо обеспечить мониторинг пациентов для выявления возможных побочных явлений.

Дигоксин

При одновременном приеме с силодозином в дозе 8 мг 1 раз в сутки уровень концентрации дигоксина, субстрата Р-гликопротеина, в состоянии равновесия изменился незначительно. Корректировка дозы не требуется.

Особенности применения

Интраоперационный синдром дряблой радужной оболочки.

Интраоперационный синдром дряблой радужной оболочки (вариант синдрома вялой реакции зрачка) наблюдался во время проведения хирургической операции в связи с катарактой у некоторых пациентов, принимающих $\alpha 1$ -блокаторы или принимали их раньше. Такое осложнение может повысить риск процедурных осложнений во время проведения операции.

Пациентам не рекомендуется начинать лечение препаратом Урорек перед плановой операцией в связи с катарактой. Рекомендованное прекращение терапии с применением $\alpha 1$ -блокаторов за 1-2 недели до хирургической операции по удалению катаракты, но продолжительность прекращения терапии в хирургической операции в связи с катарактой и преимущества от этого еще не установлены.

В период подготовки к операции в связи с катарактой хирурги и офтальмологи должны выяснить, принимает пациент или принимал ранее препарат Урорек, для того чтобы принять надлежащие меры для предотвращения интраоперационного синдрома дряблой радужки во время операции.

Ортостатические явления

Ортостатические явления во время лечения Урорек возникают очень редко. Однако у некоторых пациентов возможно снижение артериального давления, в отдельных случаях может привести к потере сознания. При первых признаках ортостатической гипотензии (например в случае ортостатической головокружение) пациента следует посадить или положить до исчезновения симптомов. Пациентам, страдающим ортостатической гипотензией, терапия препаратом Урорек не рекомендуется.

Нарушение функции почек

Применение препарата Урорек для лечения пациентов с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина <30 мл / мин) не рекомендуется.

Нарушение функции печени

Применение препарата Урорек для лечения пациентов с тяжелым нарушением функции печени не рекомендуется, так как нет необходимой информации.

Карцинома простаты

В связи с тем, что ДГПЖ и карцинома простаты сопровождаются одинаковыми симптомами, и оба эти заболевания могут протекать одновременно, и прежде чем назначать пациенту лечения Урорек в связи с ДГПЖ, следует исключить наличие карциномы простаты. Следует провести пальцевое ректальное исследование. Также в случае необходимости следует определять простатоспецифический антиген (ПСА) до начала лечения и через регулярные промежутки времени после него.

Репродуктивная способность

Лечение препаратом Урорек приводит к ограничению семяизвержения во время оргазма и может временно влиять на репродуктивную способность мужчины. Случаи ретроградной эякуляции (оргазм с ограниченным семяизвержением или без семяизвержения) были зафиксированы у пациентов, принимавших силодозин. Этот эффект исчезает после отмены препарата Урорек.

До начала терапии следует сообщить пациенту о возможности ретроградной эякуляции.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Специализированных исследований для определения влияния препарата на способность управлять автотранспортом, другой техникой не проводили. Пациентов следует предупреждать о возможности возникновения явлений, обусловленных ортостатической гипотензией (таких как головокружение), а также предостерегать от управления автомобилем или другой техникой до того, как они узнают, как Урорек влияет на их состояние.

Применение в период беременности или кормления грудью

Силодозин предназначен только для терапии пациентов мужского пола.

Способ применения и дозы

Взрослым. Применять внутрь. Рекомендуемая доза составляет 8 мг 1 раз в сутки. Для отдельных групп пациентов рекомендуется 1 капсула препарата Урорек 4 мг 1 раз в сутки (см. Ниже).

Препарат следует принимать вместе с пищей, желательно в одно и то же время дня. Капсулу нужно ломать, ее следует глотать целиком, не разжевывая, запивая стаканом воды.

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы для пациентов пожилого возраста не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек

Корректировка дозы для пациентов с умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина от ≥ 50 до < 80 мл / мин) не требуется. В случае нарушения функции почек средней степени тяжести (Cl креатинина от ≥ 30 до < 50 мл / мин) терапию начинать с дозы 4 мг силодозина 1 раз в сутки, после чего, учитывая индивидуальную реакцию организма, через 1 неделю лечения дозу можно повысить до 8 мг 1 раз в сутки. Применение препарата в терапии пациентов с тяжелым нарушением функции почек (CLCR < 30 мл / мин) не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Корректировка дозы для пациентов с умеренным или средней степени тяжести нарушением функции печени не требуется. Поскольку нет клинического опыта применения препарата в терапии пациентов с тяжелым нарушением функции печени, назначение лекарственного средства этой категории пациентов не рекомендуется.

Дети

Не применять в педиатрической практике.

Передозировка

Силодозин оценивался в дозах до 48 мг / сут, которые принимали здоровые добровольцы мужского пола. Дозолимитирующей побочной реакцией была ортостатическая гипотензия.

Если прием препарата состоялся недавно, рекомендуется вызвать у пациента рвоту или провести ему промывание желудка. Если передозировка препаратом Урорек сопровождается гипотонией, необходимо обеспечить пациенту поддержку работы сердечно-сосудистой системы. Проведение диализа нецелесообразно, так как силодозин в организме почти полностью связывается с белками крови (96,6%).

Побочные реакции

Частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось во время терапии силодозином в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований и в течение длительного применения, были нарушения эякуляции, например ретроградная эякуляция и анеякуляция (уменьшение или отсутствие эякуляции), с частотой 23%. Это может временно повлиять на репродуктивную способность мужчины. И она восстанавливается через несколько дней после прекращения лечения.

В таблице ниже указаны побочные реакции, о которых сообщалось при всех клинических исследованиях и в период послерегистрационного применения препарата, в соответствии с системно-органным классом MedDRA и частоты: очень часто ($\geq 1 / 10$); часто ($\geq 1 / 100$ до $< 1/10$); редкие (от $\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$); единичные (от $\geq 1 / 10000$ до $< 1/1000$); редкие ($< 1/10000$) и неуставленной частоты (в случаях, когда частоту реакции нельзя рассчитать по имеющимся данным). В каждой группе реакции указанные по мере уменьшения серьезности явления.

Система органов	очень часто	частые	Нечастые	одионые	редкие
Со стороны иммунной системы					Реакции алергичекого типа, включая отек лица, языка и фарингеальной эдему ¹
Психические расстройства			снижение либидо		
Со стороны нервной системы		Запаморочения		Потеря сознания ¹	
Со стороны сердца			Тахикардия ¹	сильное сердцебиття ¹	
Со стороны сосудистой системы		Ортостих политических гипотензия	Гипотензия ¹		

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения		Заложенность носа			
Со стороны желудочно-кишечного тракта		диарея	Тошнота, сухость во рту		
Со стороны печени и желчевыводящих путей			Отклонение от нормы результатов исследований функции печинки ¹		
Со стороны кожи и подкожных тканей			Кожный висип ¹ , свербиж ¹ , крапивница ¹ , медикаментозные висипания ¹		
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Ретроградная эякуляция, анеякуляция		эректильная дисфункция		
Травмы, отравления, процедурные осложнения					

1 - данные о побочных реакциях, полученные из спонтанных сообщений за время послерегистрационного применения в мире (частота исчисленная с учетом случаев, о которых сообщалось в I-IV фазе клинических исследований и

неинтервенционных исследованиях).

Ортостатическая гипотензия: частота заболеваний ортостатической гипотензии в плацебо-контролируемых клинических исследованиях составила 1,2% при лечении силодозином и 1,0% при лечении плацебо. Ортостатическая гипотензия может привести к обморок (см. Раздел «Особенности применения»).

Интраоперационный синдром дряблой радужной оболочки (вариант синдрома вялой реакции зрачка) наблюдался во время проведения хирургической операции в связи с катарактой (см. Раздел «Особенности применения»).

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света при температуре не выше 30 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 капсул в блистере, по 9 блистеров в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Рекордати Индастриа Химика е Фармасевтика С.п.А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Виа М. Чивитали 1, 20148, Милан, Италия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).