

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urorec 4 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 4 mg Silodosin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Gelbe, undurchsichtige Hartgelatinekapsel, Größe 3.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Anzeichen und Symptome einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bei erwachsenen Männern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel Urorec 8 mg täglich. Für besondere Patientengruppen wird eine Kapsel Urorec 4 mg täglich empfohlen (siehe unten).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($CL_{KR} \geq 50$ bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{KR} \geq 30$ bis < 50 ml/min) wird eine Anfangsdosis von 4 mg einmal täglich empfohlen. Diese Dosis kann nach einer Behandlungswoche auf 8 mg einmal täglich erhöht werden, abhängig vom Ansprechen des einzelnen Patienten. Eine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{KR} < 30$ ml/min) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da keine Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Urorec bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapsel sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit. Die Kapsel sollte nicht zerbrochen oder zerkaut, sondern als Ganzes geschluckt werden, am besten mit einem Glas Wasser.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS)

Während einer Kataraktoperation wurde bei manchen Patienten, die gleichzeitig oder in der Vorgeschichte mit α_1 -Blockern behandelt wurden, ein IFIS (eine Variante des Small-Pupil-Syndroms) beobachtet. Dies kann während der Operation zu einer erhöhten Komplikationsrate führen.

Der Beginn einer Therapie mit Silodosin wird bei Patienten, bei denen eine Kataraktoperation geplant ist, nicht empfohlen. Es wird geraten, die Behandlung mit einem α_1 -Blocker 1-2 Wochen vor der Kataraktoperation zu beenden, wobei aber der Vorteil und die Dauer einer Therapieunterbrechung vor der Kataraktoperation noch nicht geklärt sind.

Im Rahmen der präoperativen Untersuchungen sollten der Augenchirurg und das ophthalmologische Team abklären, ob Patienten, die für eine Kataraktoperation vorgesehen sind, mit Silodosin behandelt werden oder wurden. Damit soll sichergestellt werden, dass während der Operation geeignete Maßnahmen zur Behandlung eines IFIS ergriffen werden können.

Orthostatische Wirkungen

Die Häufigkeit orthostatischer Wirkungen unter Silodosin ist sehr selten. Dennoch kann es bei einzelnen Patienten zu einer Blutdrucksenkung kommen, die in seltenen Fällen zu einer Synkope führen kann. Bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (zum Beispiel posturaler Schwindel) soll sich der Patient hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind. Bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie wird die Behandlung mit Silodosin nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{KR} < 30$ ml/min) wird die Anwendung von Silodosin nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine Daten vorliegen, wird die Anwendung von Silodosin bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Prostatakarzinom

Da BPH und Prostatakarzinome die gleiche Symptomatik aufweisen und gleichzeitig vorkommen können, sollte bei Patienten mit einer mutmaßlichen BPH vor Einleiten der Therapie mit Silodosin das Vorliegen eines Prostatakarzinoms durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen werden. Vor der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen sollten eine digitale rektale Untersuchung und falls notwendig eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) erfolgen.

Die Behandlung mit Silodosin führt zu einer Abnahme der Anzahl von Spermien im Ejakulat, wodurch die männliche Fertilität vorübergehend beeinträchtigt werden kann. Nach Absetzen von Silodosin normalisiert sich die Fertilität wieder (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Silodosin wird in hohem Maße metabolisiert, vorwiegend über CYP3A4, Alkoholdehydrogenase und UGT2B7. Silodosin ist außerdem ein Substrat für P-Glykoprotein. Arzneimittel, die diese Enzyme und

Transporter inhibieren (wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir oder Ciclosporin) oder induzieren (wie Rifampicin, Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin), können die Konzentration von Silodosin und seines aktiven Metaboliten im Plasma beeinflussen.

Alphablocker

Da die Sicherheit der Anwendung von Silodosin in Kombination mit anderen α -Adrenorezeptor-Antagonisten bisher nicht ausreichend belegt wurde, wird eine gleichzeitige Anwendung mit anderen α -Adrenorezeptor-Antagonisten nicht empfohlen.

CYP3A4-Hemmer

In einer Wechselwirkungsstudie wurden bei gleichzeitiger Anwendung eines hoch wirksamen CYP3A4-Hemmers (Ketoconazol 400 mg) ein 3,7-facher Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Silodosin sowie ein 3,1-facher Anstieg der Silodosin-Exposition (d. h. AUC) beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung mit hoch wirksamen CYP3A4-Hemmern (wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir oder Ciclosporin) wird nicht empfohlen.

Wurde Silodosin gleichzeitig mit einem mittelstarken CYP3A4-Hemmer wie Diltiazem angewendet, wurde ein Anstieg der AUC von Silodosin um rund 30% beobachtet, während die C_{max} und Halbwertszeit unbeeinflusst waren. Diese Veränderung besitzt keine klinische Relevanz, und eine Dosisanpassung ist nicht nötig.

PDE-5-Hemmer

Zwischen Silodosin und maximalen Dosen von Sildenafil oder Tadalafil wurden geringe pharmakodynamische Wechselwirkungen beobachtet. In einer placebokontrollierten Studie an 24 Probanden zwischen 45 und 78 Jahren, die mit Silodosin behandelt wurden, führte bei orthostatischen Tests (Stehen *versus* Liegen) die gleichzeitige Gabe von Sildenafil 100 mg oder Tadalafil 20 mg zu keiner klinisch bedeutsamen mittleren Senkung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks. Bei Probanden über 65 Jahren wurden mittlere Blutdrucksenkungen zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 5 - 15 mmHg (systolisch) und 0 - 10 mmHg (diastolisch) gemessen. Positive orthostatische Tests traten während der kombinierten Gabe nur geringfügig häufiger auf; eine symptomatische Orthostase oder Schwindel war jedoch nicht zu beobachten. Patienten, die gleichzeitig PDE-5-Hemmer und Silodosin einnehmen, sollten auf mögliche Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Antihypertensiva

Im klinischen Studienprogramm erhielten zahlreiche Patienten eine Begleittherapie mit Antihypertensiva (meist handelte es sich um Substanzen mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Betablocker, Calciumantagonisten und Diuretika). Die Inzidenz einer orthostatischen Hypotonie erhöhte sich jedoch nicht. Dennoch sollte eine gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva mit Vorsicht begonnen und die Patienten auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden.

Digoxin

Die Steady-state-Spiegel von Digoxin, einem Substrat für P-Glykoprotein, wurden durch gleichzeitige Gabe von Silodosin 8 mg einmal täglich nicht signifikant verändert. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend, da Silodosin nur für die Anwendung bei Männern bestimmt ist.

Fertilität

In klinischen Studien wurde während der Behandlung mit Silodosin eine reduzierte Anzahl bzw. ein Fehlen von Spermien im Ejakulat beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), was auf die pharmakodynamischen Eigenschaften von Silodosin zurückzuführen ist. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten daher über eine mögliche vorübergehende Beeinträchtigung der männlichen Fertilität informiert werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Urorec hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass eventuell Symptome einer orthostatischen Hypotonie (etwa Schwindel) auftreten können und sie daher mit dem Steuern eines Fahrzeugs und dem Bedienen von Maschinen vorsichtig sein sollten, bis sie wissen, wie sie auf Silodosin reagieren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Unbedenklichkeit von Silodosin wurde in vier doppelblinden, kontrollierten klinischen Phase II-III-Studien (mit 931 Patienten unter Silodosin 8 mg einmal täglich und 733 Patienten unter Placebo) sowie in zwei offenen Langzeitfolgestudien beurteilt. Insgesamt wurden 1.581 Patienten mit 8 mg Silodosin einmal täglich behandelt, davon 961 Patienten über mindestens 6 Monate und 384 Patienten über einen Zeitraum von 1 Jahr.

In den placebokontrollierten klinischen Studien und während der Langzeit-Anwendung waren die mit 23% am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Silodosin Ejakulationsstörungen, wie z.B. retrograde Ejakulation und Anejakulation (die reduzierte Anzahl bzw. das Fehlen von Spermien im Ejakulat). Dieser Effekt kann die männliche Fertilität vorübergehend beeinträchtigen, klingt aber wenige Tage nach Absetzen der Behandlung wieder ab (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle sind die in allen klinischen Studien und in der weltweiten Erfahrung nach Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen, die in einem plausiblen kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen, nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Allergische Reaktionen wie Schwellungen im Gesicht, geschwollene Zunge oder pharyngeales Ödem ¹	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>			Verminderte Libido			
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Schwindel		Synkope Verlust des Bewusstseins ¹		

	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
<i>Herzerkrankungen</i>			Tachykardie ¹	Palpitationen ¹		
<i>Gefäßkrankungen</i>		Orthostatische Hypotonie	Hypotonie ¹			
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Nasenverstopfung				
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Diarrhö	Übelkeit Mundtrockenheit			
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Abnormale Testergebnisse zu Leberfunktionswerten ¹			
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			Hautausschlag ¹ Pruritus ¹ Urtikaria ¹ Arzneimittel-exanthem ¹			
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Ejakulationsstörung, einschließlich retrograde Ejakulation Anejakulation		Erektile Dysfunktion			
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>						Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom

¹ - Nebenwirkungen aus Spontanberichten in der weltweiten Erfahrung nach Markteinführung (Häufigkeiten berechnet nach gemeldeten Ereignissen in klinischen Studien der Phase I–IV sowie nicht-interventionellen Studien).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Orthostatische Hypotonie

In placebokontrollierten klinischen Studien lag die Häufigkeit einer orthostatischen Hypotonie bei 1,2% in den Silodosin-Gruppen bzw. bei 1,0% in den Placebogruppen. Eine orthostatische Hypotonie kann gelegentlich zu einer Synkope führen (siehe Abschnitt 4.4).

Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS)

Während Kataraktoperationen wurde über das Auftreten eines IFIS berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Silodosin wurde an gesunden männlichen Probanden in Dosen von bis zu 48 mg/Tag untersucht. Die dosislimitierende Nebenwirkung war eine orthostatische Hypotonie. Wenn die Einnahme noch nicht

lange zurück liegt, kann ein Einleiten von Erbrechen oder eine Magenspülung erwogen werden. Falls die Überdosis von Silodosin zu einer Hypotonie führt, muss für eine kardiovaskuläre Unterstützung gesorgt werden. Eine Dialyse bringt vermutlich keinen signifikanten Nutzen, da Silodosin in hohem Maß (96,6%) an Proteine gebunden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten, ATC-Code: G04CA04.

Wirkmechanismus

Silodosin besitzt eine hohe Selektivität für α_{1A} -Adrenorezeptoren, die vorwiegend in der menschlichen Prostata, Harnblase, im Blasenhals, in der Prostatakapsel und prostatistischen Harnröhre lokalisiert sind. Eine Blockade dieser α_{1A} -Adrenorezeptoren bewirkt eine Entspannung der glatten Muskulatur in diesen Geweben und damit eine Verminderung des Blasenauslasswiderstands, ohne dabei die Kontraktibilität des glatten Detrusormuskels zu beeinträchtigen. Dies führt zu einer Verbesserung der mit einer benignen Prostatohyperplasie assoziierten Speicher- (irritativen) und Entleerungs- (obstruktiven) Symptome (*Lower urinary tract symptoms*, LUTS). Silodosin verfügt über eine wesentlich geringere Affinität zu den vorwiegend im kardiovaskulären System lokalisierten α_{1B} -Adrenorezeptoren. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass das $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ -Bindungsverhältnis von Silodosin (162:1) äußerst hoch ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase II-Dosisfindungsstudie mit Silodosin 4 oder 8 mg einmal täglich wurde unter Silodosin eine stärkere Besserung des Symptom-Index-Score der *American Urologic Association* (AUA) verzeichnet als unter Placebo (Silodosin 8 mg: $-6,8 \pm 5,8$, n=90; p=0,0018; Silodosin 4 mg: $-5,7 \pm 5,5$, n=88; p=0,0355; Placebo: $-4,0 \pm 5,5$, n=83).

Mehr als 800 Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen einer BPH (*International Prostate Symptom Score*, IPSS, Ausgangswert ≥ 13) erhielten Silodosin 8 mg einmal täglich in zwei placebokontrollierten klinischen Phase III-Studien in den Vereinigten Staaten bzw. in einer placebo- und aktiv-kontrollierten klinischen Studie in Europa. In allen Studien wurden Patienten, die während einer 4-wöchigen Placebo-Run-in-Phase nicht auf Placebo ansprachen, der Studienbehandlung zurandomisiert. In allen Studien kam es nach 12-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter Silodosin im Vergleich zu den Patienten unter Placebo zu einer stärkeren Abschwächung der Speicher- (irritativen) und Entleerungs- (obstruktiven) Symptome der BPH. Im Folgenden sind die in den jeweiligen Studien in der Intent-to-treat-Population erhobenen Daten aufgeführt:

Studie	Behandlungsarm	Anzahl Patienten	IPSS Gesamtscore			IPSS Irritative Symptome		IPSS Obstruktive Symptome	
			Ausgangswert (\pm SD)	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo
US-1	Silodosin	233	22 \pm 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 \pm 5	-3,6		-1,4		-2,2	
US-2	Silodosin	233	21 \pm 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 \pm 5	-3,4		-1,3		-2,1	

Studie	Behandlungsarm	Anzahl Patienten	IPSS Gesamtscore			IPSS Irritative Symptome		IPSS Obstruktive Symptome	
			Ausgangswert (\pm SD)	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo
Europa	Silodosin	371	19 \pm 4	-7,0	-2,3* (-3,2; -1,4)	-2,5	-0,7° (-1,1; -0,2)	-4,5	-1,7* (-2,2; -1,1)
	Tamsulosin	376	19 \pm 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 \pm 4	-4,7		-1,8		-2,9	

* p<0,001 versus Placebo; ° p =0,002 versus Placebo

In der in Europa durchgeführten, aktiv-kontrollierten klinischen Studie hat sich Silodosin 8 mg einmal täglich gegenüber Tamsulosin 0,4 mg einmal täglich als nicht unterlegen erwiesen: Die bereinigte mittlere Differenz (95%-KI) im IPSS-Gesamtscore zwischen den Per-Protocol-Populationen lag bei 0,4 (-0,4 bis 1,1). Die Ansprechrate (d. h. Verbesserung des IPSS-Gesamtscores um mindestens 25%) war in der Silodosin- (68%) bzw. Tamsulosin-Gruppe (65%) signifikant höher als in der Placebogruppe (53%).

In der folgenden offenen Langzeitphase dieser kontrollierten Studien wurden die Patienten über bis zu 1 Jahr mit Silodosin behandelt. Die durch Silodosin nach 12-wöchiger Behandlung hervorgerufene Besserung der Symptome blieb über einen Zeitraum von 1 Jahr bestehen.

In einer in Europa durchgeführten klinischen Phase-IV-Studie mit einem mittleren Ausgangs IPSS Gesamtscore von 18,9 Punkten, sprachen 77,1% auf Silodosin an (bestimmt durch eine Veränderung vom Ausgangswert im IPSS Gesamtscore von mindestens 25%). Etwa die Hälfte der Patienten berichteten über eine Verbesserung der zu Beginn der Studie von den Patienten als am stärksten störend empfundenen Symptome (d.h. Nykturie, Frequenz, verringerter Harnstrahl, Dringlichkeit, Nachtröpfeln und unvollständige Entleerung), wie mittels des ICS-(*International Continency Score*)-male Fragebogens erfasst wurde.

In allen mit Silodosin durchgeführten klinischen Studien war keine signifikante Verminderung des Blutdrucks im Liegen zu beobachten.

Silodosin 8 mg und 24 mg täglich hatten im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikante Wirkung auf das EKG-Intervall oder die kardiale Repolarisation.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Urorec eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei BPH gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Silodosin und seiner Hauptmetaboliten wurde bei erwachsenen männlichen Probanden mit oder ohne BPH nach Einzelgaben und wiederholter Anwendung von Dosen zwischen 0,1 mg und 48 mg pro Tag beurteilt. Die Pharmakokinetik von Silodosin verhält sich innerhalb dieses Dosisbereichs linear.

Die Exposition gegenüber dem Hauptmetaboliten im Plasma, Silodosin-Glucuronid (KMD-3213G), im Steady-state entspricht etwa dem Dreifachen der Konzentration der Muttersubstanz.

Steady-state-Konzentrationen von Silodosin bzw. seines Glucuronids werden nach 3 bzw. 5 Behandlungstagen erreicht.

Resorption

Oral gegebenes Silodosin wird gut resorbiert, wobei die Resorption dosisproportional erfolgt. Die absolute Bioverfügbarkeit beläuft sich auf ca. 32%.

Eine *In-vitro*-Studie mit Caco-2-Zellen zeigte, dass Silodosin ein Substrat für P-Glykoprotein darstellt. Nahrungsaufnahme führt zu einer Verminderung der C_{\max} um rund 30%, einer Erhöhung der t_{\max} um etwa 1 Stunde und hat nur eine geringe Wirkung auf die AUC.

Bei gesunden männlichen Probanden der Alterszielgruppe (n=16, mittleres Alter 55±8 Jahre) wurden nach oraler Anwendung von 8 mg einmal täglich, unmittelbar nach dem Frühstück über einen Zeitraum von 7 Tagen, die folgenden pharmakokinetischen Parameter ermittelt: C_{\max} 87±51 ng/ml (SD), t_{\max} 2,5 Stunden (Bereich: 1,0-3,0), AUC 433±286 ng•h/ml.

Verteilung

Silodosin hat ein Verteilungsvolumen von 0,81 l/kg und wird zu 96,6% an Plasmaproteine gebunden. Es verteilt sich nicht in den Blutzellen.

Die Proteinbindung des Silodosin-Glucuronids liegt bei 91%.

Biotransformation

Silodosin wird in großem Umfang durch Glucuronidierung (UGT2B7), Alkohol- und Aldehyddehydrogenase sowie Oxidation (hauptsächlich CYP3A4) metabolisiert. Für den Hauptmetaboliten im Plasma, das Glucuronidkonjugat von Silodosin (KMD-3213G), wurde eine *In-vitro*-Wirksamkeit nachgewiesen. Dieser Metabolit besitzt eine sehr lange Halbwertszeit (ca. 24 Stunden) und erreicht ungefähr viermal so hohe Plasmakonzentrationen wie Silodosin.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Silodosin kein potentieller Inhibitor oder Induktor des Zytochrom-P450-Enzymsystems darstellt.

Elimination

Sieben Tage nach oraler Gabe von ¹⁴C-markiertem Silodosin wurden ca. 33,5% der Radioaktivität im Urin und 54,9% in den Fäzes wiedergefunden. Die Clearance von Silodosin lag bei etwa 0,28 l/h/kg. Silodosin wird hauptsächlich in metabolisierter Form ausgeschieden, im Urin liegen nur sehr geringe Konzentrationen der unveränderten Substanz vor. Die terminale Halbwertszeit der Muttersubstanz bzw. ihres Glucuronids beläuft sich auf rund 11 bzw. 18 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Exposition gegenüber Silodosin und seinen Hauptmetaboliten verändert sich mit zunehmendem Alter nicht, auch nicht bei Patienten über 75 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Silodosin wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Einzeldosisstudie war die Pharmakokinetik von Silodosin bei neun Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Scores von 7 bis 9) im Vergleich zu neun gesunden Probanden unverändert. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ist Vorsicht angebracht, da die Patienten normale biochemische Werte aufwiesen, was auf eine normale metabolische Funktion schließen lässt, und ihre Leberfunktionsstörung nach Maßgabe von Aszites und hepatischer Enzephalopathie als mittelschwer eingestuft wurde.

Die Pharmakokinetik von Silodosin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Einzeldosisstudie führte die Exposition gegenüber Silodosin (ungebunden) bei Patienten mit leichter (n=8) und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (n=8) im Vergleich zu nierengesunden

Patienten (n=8) im Durchschnitt zu einem Anstieg der C_{max} (1,6-fach) und AUC (1,7-fach). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (n=5) erhöhte sich die Exposition für C_{max} um den Faktor 2,2 und für AUC um den Faktor 3,7. Auch die Exposition gegenüber den Hauptmetaboliten, Silodosin-Glucuronid und KMD-3293, war erhöht.

Eine Überwachung der Plasmakonzentrationen innerhalb einer klinischen Phase-III-Studie hat gezeigt, dass sich die Spiegel von Silodosin insgesamt nach 4 Behandlungswochen bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (n=70) im Vergleich zu nierengesunden Patienten (n=155) nicht verändert hatten, wohingegen sich die Spiegel bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (n=7) im Mittel verdoppelt hatten.

Eine Auswertung der Daten zur Unbedenklichkeit von Patienten aus allen klinischen Studien deutet nicht darauf hin, dass eine leichte Nierenfunktionsstörung (n=487) während einer Therapie mit Silodosin im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (n=955) ein zusätzliches Risiko mit sich bringt (etwa eine Zunahme von Schwindel oder orthostatischer Hypotonie). Daher ist bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Da bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (n=35), wird in solchen Fällen eine niedrigere Anfangsdosis von 4 mg empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Urorec nicht empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie sowie zum kanzerogenen, mutagenen und teratogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Auswirkungen bei Tieren (auf die Schilddrüse von Nagern) wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit oberhalb der für den Menschen bestimmten maximalen Exposition liegend angesehen werden, so dass die Relevanz für die klinische Anwendung gering ist.

Bei männlichen Ratten wurde bei einer Exposition, die etwa dem zweifachen der Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entsprach, eine beeinträchtigte Fertilität dokumentiert. Der beobachtete Effekt erwies sich als reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mannitol (E421)
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln stehen in Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie zur Verfügung, die in Umkartons verpackt sind.

Packungen mit 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/608/001

EU/1/09/608/002

EU/1/09/608/003

EU/1/09/608/004

EU/1/09/608/005

EU/1/09/608/006

EU/1/09/608/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29/01/2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18/09/2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urorec 8 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 8 mg Silodosin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weißer, undurchsichtige Hartgelatine-Kapsel, Größe 0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Anzeichen und Symptome einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bei erwachsenen Männern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel Urorec 8 mg täglich. Für besondere Patientengruppen wird eine Kapsel Urorec 4 mg täglich empfohlen (siehe unten).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($CL_{KR} \geq 50$ bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{KR} \geq 30$ bis < 50 ml/min) wird eine Anfangsdosis von 4 mg einmal täglich empfohlen. Diese Dosis kann nach einer Behandlungswoche auf 8 mg einmal täglich erhöht werden, abhängig vom Ansprechen des einzelnen Patienten. Eine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{KR} < 30$ ml/min) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da keine Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Urorec bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapsel sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit. Die Kapsel sollte nicht zerbrochen oder zerkaut, sondern als Ganzes geschluckt werden, am besten mit einem Glas Wasser.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS)

Während einer Kataraktoperation wurde bei manchen Patienten, die gleichzeitig oder in der Vorgeschichte mit α_1 -Blockern behandelt wurden, ein IFIS (eine Variante des Small-Pupil-Syndroms) beobachtet. Dies kann während der Operation zu einer erhöhten Komplikationsrate führen.

Der Beginn einer Therapie mit Silodosin wird bei Patienten, bei denen eine Kataraktoperation geplant ist, nicht empfohlen. Es wird geraten, die Behandlung mit einem α_1 -Blocker 1-2 Wochen vor der Kataraktoperation zu beenden, wobei aber der Vorteil und die Dauer einer Therapieunterbrechung vor der Kataraktoperation noch nicht geklärt sind.

Im Rahmen der präoperativen Untersuchungen sollten der Augenchirurg und das ophthalmologische Team abklären, ob Patienten, die für eine Kataraktoperation vorgesehen sind, mit Silodosin behandelt werden oder wurden. Damit soll sichergestellt werden, dass während der Operation geeignete Maßnahmen zur Behandlung eines IFIS ergriffen werden können.

Orthostatische Wirkungen

Die Häufigkeit orthostatischer Wirkungen unter Silodosin ist sehr selten. Dennoch kann es bei einzelnen Patienten zu einer Blutdrucksenkung kommen, die in seltenen Fällen zu einer Synkope führen kann. Bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (zum Beispiel posturaler Schwindel) soll sich der Patient hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind. Bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie wird die Behandlung mit Silodosin nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{KR} < 30$ ml/min) wird die Anwendung von Silodosin nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine Daten vorliegen, wird die Anwendung von Silodosin bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Prostatakarzinom

Da BPH und Prostatakarzinome die gleiche Symptomatik aufweisen und gleichzeitig vorkommen können, sollte bei Patienten mit einer mutmaßlichen BPH vor Einleiten der Therapie mit Silodosin das Vorliegen eines Prostatakarzinoms durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen werden. Vor der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen sollten eine digitale rektale Untersuchung und falls notwendig eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) erfolgen.

Die Behandlung mit Silodosin führt zu einer Abnahme der Anzahl von Spermien im Ejakulat, wodurch die männliche Fertilität vorübergehend beeinträchtigt werden kann. Nach Absetzen von Silodosin normalisiert sich die Fertilität wieder (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Silodosin wird in hohem Maße metabolisiert, vorwiegend über CYP3A4, Alkoholdehydrogenase und UGT2B7. Silodosin ist außerdem ein Substrat für P-Glykoprotein. Arzneimittel, die diese Enzyme und

Transporter inhibieren (wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir oder Ciclosporin) oder induzieren (wie Rifampicin, Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin), können die Konzentration von Silodosin und seines aktiven Metaboliten im Plasma beeinflussen.

Alphablocker

Da die Sicherheit der Anwendung von Silodosin in Kombination mit anderen α -Adrenorezeptor-Antagonisten bisher nicht ausreichend belegt wurde, wird eine gleichzeitige Anwendung mit anderen α -Adrenorezeptor-Antagonisten nicht empfohlen.

CYP3A4-Hemmer

In einer Wechselwirkungsstudie wurden bei gleichzeitiger Anwendung eines hoch wirksamen CYP3A4-Hemmers (Ketoconazol 400 mg) ein 3,7-facher Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Silodosin sowie ein 3,1-facher Anstieg der Silodosin-Exposition (d. h. AUC) beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung mit hoch wirksamen CYP3A4-Hemmern (wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir oder Ciclosporin) wird nicht empfohlen.

Wurde Silodosin gleichzeitig mit einem mittelstarken CYP3A4-Hemmer wie Diltiazem angewendet, wurde ein Anstieg der AUC von Silodosin um rund 30% beobachtet, während die C_{\max} und Halbwertszeit unbeeinflusst waren. Diese Veränderung besitzt keine klinische Relevanz, und eine Dosisanpassung ist nicht nötig.

PDE-5-Hemmer

Zwischen Silodosin und maximalen Dosen von Sildenafil oder Tadalafil wurden geringe pharmakodynamische Wechselwirkungen beobachtet. In einer placebokontrollierten Studie an 24 Probanden zwischen 45 und 78 Jahren, die mit Silodosin behandelt wurden, führte bei orthostatischen Tests (Stehen *versus* Liegen) die gleichzeitige Gabe von Sildenafil 100 mg oder Tadalafil 20 mg zu keiner klinisch bedeutsamen mittleren Senkung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks. Bei Probanden über 65 Jahren wurden mittlere Blutdrucksenkungen zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 5 - 15 mmHg (systolisch) und 0 - 10 mmHg (diastolisch) gemessen. Positive orthostatische Tests traten während der kombinierten Gabe nur geringfügig häufiger auf; eine symptomatische Orthostase oder Schwindel war jedoch nicht zu beobachten. Patienten, die gleichzeitig PDE-5-Hemmer und Silodosin einnehmen, sollten auf mögliche Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Antihypertensiva

Im klinischen Studienprogramm erhielten zahlreiche Patienten eine Begleittherapie mit Antihypertensiva (meist handelte es sich um Substanzen mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Betablocker, Calciumantagonisten und Diuretika). Die Inzidenz einer orthostatischen Hypotonie erhöhte sich jedoch nicht. Dennoch sollte eine gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva mit Vorsicht begonnen und die Patienten auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden.

Digoxin

Die Steady-state-Spiegel von Digoxin, einem Substrat für P-Glykoprotein, wurden durch gleichzeitige Gabe von Silodosin 8 mg einmal täglich nicht signifikant verändert. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend, da Silodosin nur für die Anwendung bei Männern bestimmt ist.

Fertilität

In klinischen Studien wurde während der Behandlung mit Silodosin eine reduzierte Anzahl bzw. ein Fehlen von Spermien im Ejakulat beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), was auf die pharmakodynamischen Eigenschaften von Silodosin zurückzuführen ist. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten daher über eine mögliche vorübergehende Beeinträchtigung der männlichen Fertilität informiert werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Urorec hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass eventuell Symptome einer orthostatischen Hypotonie (etwa Schwindel) auftreten können und sie daher mit dem Steuern eines Fahrzeugs und dem Bedienen von Maschinen vorsichtig sein sollten, bis sie wissen, wie sie auf Silodosin reagieren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Unbedenklichkeit von Silodosin wurde in vier doppelblinden, kontrollierten klinischen Phase II-III-Studien (mit 931 Patienten unter Silodosin 8 mg einmal täglich und 733 Patienten unter Placebo) sowie in zwei offenen Langzeitfolgestudien beurteilt. Insgesamt wurden 1.581 Patienten mit 8 mg Silodosin einmal täglich behandelt, davon 961 Patienten über mindestens 6 Monate und 384 Patienten über einen Zeitraum von 1 Jahr.

In den placebokontrollierten klinischen Studien und während der Langzeit-Anwendung waren die mit 23% am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Silodosin Ejakulationsstörungen, wie z.B. retrograde Ejakulation und Anejakulation (die reduzierte Anzahl bzw. das Fehlen von Spermien im Ejakulat). Dieser Effekt kann die männliche Fertilität vorübergehend beeinträchtigen, klingt aber wenige Tage nach Absetzen der Behandlung wieder ab (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle sind die in allen klinischen Studien und in der weltweiten Erfahrung nach Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen, die in einem plausiblen kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen, nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Allergische Reaktionen wie Schwellungen im Gesicht, geschwollene Zunge oder pharyngeales Ödem ¹	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>			Verminderte Libido			
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Schwindel		Synkope Verlust des Bewusstseins ¹		

	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
<i>Herzerkrankungen</i>			Tachykardie ¹	Palpitationen ¹		
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Orthostatische Hypotonie	Hypotonie ¹			
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Nasenverstopfung				
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Diarrhö	Übelkeit Mundtrockenheit			
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Abnormale Testergebnisse zu Leberfunktionswerten ¹			
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			Hautausschlag ¹ Pruritus ¹ Urtikaria ¹ Arzneimittel-exanthem ¹			
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Ejakulationsstörung, einschließlich retrograde Ejakulation Anejakulation		Erektile Dysfunktion			
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>						Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom

¹ - Nebenwirkungen aus Spontanberichten in der weltweiten Erfahrung nach Markteinführung (Häufigkeiten berechnet nach gemeldeten Ereignissen in klinischen Studien der Phase I-IV sowie nicht-interventionellen Studien).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Orthostatische Hypotonie

In placebokontrollierten klinischen Studien lag die Häufigkeit einer orthostatischen Hypotonie bei 1,2% in den Silodosin-Gruppen bzw. bei 1,0% in den Placebogruppen. Eine orthostatische Hypotonie kann gelegentlich zu einer Synkope führen (siehe Abschnitt 4.4).

Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS)

Während Kataraktoperationen wurde über das Auftreten eines IFIS berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Silodosin wurde an gesunden männlichen Probanden in Dosen von bis zu 48 mg/Tag untersucht. Die dosislimitierende Nebenwirkung war eine orthostatische Hypotonie. Wenn die Einnahme noch nicht

lange zurück liegt, kann ein Einleiten von Erbrechen oder eine Magenspülung erwogen werden. Falls die Überdosis von Silodosin zu einer Hypotonie führt, muss für eine kardiovaskuläre Unterstützung gesorgt werden. Eine Dialyse bringt vermutlich keinen signifikanten Nutzen, da Silodosin in hohem Maß (96,6%) an Proteine gebunden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten, ATC-Code: G04CA04.

Wirkmechanismus

Silodosin besitzt eine hohe Selektivität für α_{1A} -Adrenorezeptoren, die vorwiegend in der menschlichen Prostata, Harnblase, im Blasenhals, in der Prostatakapsel und prostatistischen Harnröhre lokalisiert sind. Eine Blockade dieser α_{1A} -Adrenorezeptoren bewirkt eine Entspannung der glatten Muskulatur in diesen Geweben und damit eine Verminderung des Blasenauslasswiderstands, ohne dabei die Kontraktibilität des glatten Detrusormuskels zu beeinträchtigen. Dies führt zu einer Verbesserung der mit einer benignen Prostatahyperplasie assoziierten Speicher- (irritativen) und Entleerungs- (obstruktiven) Symptome (*Lower urinary tract symptoms*, LUTS). Silodosin verfügt über eine wesentlich geringere Affinität zu den vorwiegend im kardiovaskulären System lokalisierten α_{1B} -Adrenorezeptoren. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass das $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ -Bindungsverhältnis von Silodosin (162:1) äußerst hoch ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase II-Dosisfindungsstudie mit Silodosin 4 oder 8 mg einmal täglich wurde unter Silodosin eine stärkere Besserung des Symptom-Index-Score der *American Urologic Association* (AUA) verzeichnet als unter Placebo (Silodosin 8 mg: $-6,8 \pm 5,8$, n=90; p=0,0018; Silodosin 4 mg: $-5,7 \pm 5,5$, n=88; p=0,0355; Placebo: $-4,0 \pm 5,5$, n=83).

Mehr als 800 Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen einer BPH (*International Prostate Symptom Score*, IPSS, Ausgangswert ≥ 13) erhielten Silodosin 8 mg einmal täglich in zwei placebokontrollierten klinischen Phase III-Studien in den Vereinigten Staaten bzw. in einer placebo- und aktiv-kontrollierten klinischen Studie in Europa. In allen Studien wurden Patienten, die während einer 4-wöchigen Placebo-Run-in-Phase nicht auf Placebo ansprachen, der Studienbehandlung zurandomisiert. In allen Studien kam es nach 12-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter Silodosin im Vergleich zu den Patienten unter Placebo zu einer stärkeren Abschwächung der Speicher- (irritativen) und Entleerungs- (obstruktiven) Symptome der BPH. Im Folgenden sind die in den jeweiligen Studien in der Intent-to-treat-Population erhobenen Daten aufgeführt:

Studie	Behandlungsarm	Anzahl Patienten	IPSS-Gesamtscore			IPSS Irritative Symptome		IPSS Obstruktive Symptome	
			Ausgangswert (\pm SD)	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo
US-1	Silodosin	233	22 \pm 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 \pm 5	-3,6		-1,4		-2,2	
US-2	Silodosin	233	21 \pm 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 \pm 5	-3,4		-1,3		-2,1	

Studie	Behandlungsarm	Anzahl Patienten	IPSS-Gesamtscore			IPSS Irritative Symptome		IPSS Obstruktive Symptome	
			Ausgangswert (\pm SD)	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo
Europa	Silodosin	371	19 \pm 4	-7,0	-2,3* (-3,2; -1,4)	-2,5	-0,7° (-1,1; -0,2)	-4,5	-1,7* (-2,2; -1,1)
	Tamsulosin	376	19 \pm 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 \pm 4	-4,7		-1,8		-2,9	

* p<0,001 versus Placebo; ° p =0,002 versus Placebo

In der in Europa durchgeführten, aktiv-kontrollierten klinischen Studie hat sich Silodosin 8 mg einmal täglich gegenüber Tamsulosin 0,4 mg einmal täglich als nicht unterlegen erwiesen: Die bereinigte mittlere Differenz (95%-KI) im IPSS-Gesamtscore zwischen den Per-Protocol-Populationen lag bei 0,4 (-0,4 bis 1,1). Die Ansprechrate (d. h. Verbesserung des IPSS-Gesamtscores um mindestens 25%) war in der Silodosin- (68%) bzw. Tamsulosin-Gruppe (65%) signifikant höher als in der Placebogruppe (53%).

In der folgenden offenen Langzeitphase dieser kontrollierten Studien wurden die Patienten über bis zu 1 Jahr mit Silodosin behandelt. Die durch Silodosin nach 12-wöchiger Behandlung hervorgerufene Besserung der Symptome blieb über einen Zeitraum von 1 Jahr bestehen.

In einer in Europa durchgeführten klinischen Phase-IV-Studie mit einem mittleren Ausgangs IPSS Gesamtscore von 18,9 Punkten, sprachen 77,1% auf Silodosin an (bestimmt durch eine Veränderung vom Ausgangswert im IPSS Gesamtscore von mindestens 25%). Etwa die Hälfte der Patienten berichteten über eine Verbesserung der zu Beginn der Studie von den Patienten als am stärksten störend empfundenen Symptome (d.h. Nykturie, Frequenz, verringerter Harnstrahl, Dringlichkeit, Nachtröpfeln und unvollständige Entleerung), wie mittels des ICS-(*International Continency Score*)-male Fragebogens erfasst wurde.

In allen mit Silodosin durchgeführten klinischen Studien war keine signifikante Verminderung des Blutdrucks im Liegen zu beobachten.

Silodosin 8 mg und 24 mg täglich hatten im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikante Wirkung auf das EKG-Intervall oder die kardiale Repolarisation.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Urorec eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei BPH gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Silodosin und seiner Hauptmetaboliten wurde bei erwachsenen männlichen Probanden mit oder ohne BPH nach Einzelgaben und wiederholter Anwendung von Dosen zwischen 0,1 mg und 48 mg pro Tag beurteilt. Die Pharmakokinetik von Silodosin verhält sich innerhalb dieses Dosisbereichs linear.

Die Exposition gegenüber dem Hauptmetaboliten im Plasma, Silodosin-Glucuronid (KMD-3213G), im Steady-state entspricht etwa dem Dreifachen der Konzentration der Muttersubstanz.

Steady-state-Konzentrationen von Silodosin bzw. seines Glucuronids werden nach 3 bzw. 5 Behandlungstagen erreicht.

Resorption

Oral gegebenes Silodosin wird gut resorbiert, wobei die Resorption dosisproportional erfolgt. Die absolute Bioverfügbarkeit beläuft sich auf ca. 32%.

Eine *In-vitro*-Studie mit Caco-2-Zellen zeigte, dass Silodosin ein Substrat für P-Glykoprotein darstellt. Nahrungsaufnahme führt zu einer Verminderung der C_{\max} um rund 30%, einer Erhöhung der t_{\max} um etwa 1 Stunde und hat nur eine geringe Wirkung auf die AUC.

Bei gesunden männlichen Probanden der Alterszielgruppe (n=16, mittleres Alter 55±8 Jahre) wurden nach oraler Anwendung von 8 mg einmal täglich, unmittelbar nach dem Frühstück über einen Zeitraum von 7 Tagen, die folgenden pharmakokinetischen Parameter ermittelt: C_{\max} 87±51 ng/ml (SD), t_{\max} 2,5 Stunden (Bereich: 1,0-3,0), AUC 433±286 ng•h/ml.

Verteilung

Silodosin hat ein Verteilungsvolumen von 0,81 l/kg und wird zu 96,6% an Plasmaproteine gebunden. Es verteilt sich nicht in den Blutzellen.

Die Proteinbindung des Silodosin-Glucuronids liegt bei 91%.

Biotransformation

Silodosin wird in großem Umfang durch Glucuronidierung (UGT2B7), Alkohol- und Aldehyddehydrogenase sowie Oxidation (hauptsächlich CYP3A4) metabolisiert. Für den Hauptmetaboliten im Plasma, das Glucuronidkonjugat von Silodosin (KMD-3213G), wurde eine *In-vitro*-Wirksamkeit nachgewiesen. Dieser Metabolit besitzt eine sehr lange Halbwertszeit (ca. 24 Stunden) und erreicht ungefähr viermal so hohe Plasmakonzentrationen wie Silodosin. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Silodosin kein potentieller Inhibitor oder Induktor des Zytochrom-P450-Enzymsystems darstellt.

Elimination

Sieben Tage nach oraler Gabe von ¹⁴C-markiertem Silodosin wurden ca. 33,5% der Radioaktivität im Urin und 54,9% in den Fäzes wiedergefunden. Die Clearance von Silodosin lag bei etwa 0,28 l/h/kg. Silodosin wird hauptsächlich in metabolisierter Form ausgeschieden, im Urin liegen nur sehr geringe Konzentrationen der unveränderten Substanz vor. Die terminale Halbwertszeit der Muttersubstanz bzw. ihres Glucuronids beläuft sich auf rund 11 bzw. 18 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Exposition gegenüber Silodosin und seinen Hauptmetaboliten verändert sich mit zunehmendem Alter nicht, auch nicht bei Patienten über 75 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Silodosin wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Einzeldosisstudie war die Pharmakokinetik von Silodosin bei neun Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Scores von 7 bis 9) im Vergleich zu neun gesunden Probanden unverändert. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ist Vorsicht angebracht, da die Patienten normale biochemische Werte aufwiesen, was auf eine normale metabolische Funktion schließen lässt, und ihre Leberfunktionsstörung nach Maßgabe von Aszites und hepatischer Enzephalopathie als mittelschwer eingestuft wurde.

Die Pharmakokinetik von Silodosin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Einzeldosisstudie führte die Exposition gegenüber Silodosin (ungebunden) bei Patienten mit leichter (n=8) und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (n=8) im Vergleich zu nierengesunden

Patienten (n=8) im Durchschnitt zu einem Anstieg der C_{max} (1,6-fach) und AUC (1,7-fach). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (n=5) erhöhte sich die Exposition für C_{max} um den Faktor 2,2 und für AUC um den Faktor 3,7. Auch die Exposition gegenüber den Hauptmetaboliten, Silodosin-Glucuronid und KMD-3293, war erhöht.

Eine Überwachung der Plasmakonzentrationen innerhalb einer klinischen Phase-III-Studie hat gezeigt, dass sich die Spiegel von Silodosin insgesamt nach 4 Behandlungswochen bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (n=70) im Vergleich zu nierengesunden Patienten (n=155) nicht verändert hatten, wohingegen sich die Spiegel bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (n=7) im Mittel verdoppelt hatten.

Eine Auswertung der Daten zur Unbedenklichkeit von Patienten aus allen klinischen Studien deutet nicht darauf hin, dass eine leichte Nierenfunktionsstörung (n=487) während einer Therapie mit Silodosin im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (n=955) ein zusätzliches Risiko mit sich bringt (etwa eine Zunahme von Schwindel oder orthostatischer Hypotonie). Daher ist bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Da bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (n=35), wird in solchen Fällen eine niedrigere Anfangsdosis von 4 mg empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Urorec nicht empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie sowie zum kanzerogenen, mutagenen und teratogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Auswirkungen bei Tieren (auf die Schilddrüse von Nagern) wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit oberhalb der für den Menschen bestimmten maximalen Exposition liegend angesehen werden, so dass die Relevanz für die klinische Anwendung gering ist.

Bei männlichen Ratten wurde bei einer Exposition, die etwa dem zweifachen der Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entsprach, eine beeinträchtigte Fertilität dokumentiert. Der beobachtete Effekt erwies sich als reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mannitol (E421)
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln stehen in Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie zur Verfügung, die in Umkartons verpackt sind.

Packungen mit 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/608/008
EU/1/09/608/009
EU/1/09/608/010
EU/1/09/608/011
EU/1/09/608/012
EU/1/09/608/013
EU/1/09/608/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29/01/2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18/09/2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via M. Civitali 1
20148 Mailand
Italien

LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI
Parc Mécatronic
03410 Saint Victor
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass alle Augenärzte in den Mitgliedstaaten, in denen Silodosin in den Verkehr gebracht wird, das folgende Informationsmaterial erhalten:

- die Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe über den Zusammenhang zwischen Silodosin und intraoperativem Floppy-Iris-Syndrom (IFIS) sowie die beiden im Text der Mitteilung erwähnten Literaturhinweise (zum Zeitpunkt der Einführung);
- ein Ablaufschema für das Management von Patienten, bei denen eine Kataraktoperation vorgesehen ist (zum Zeitpunkt der Einführung und nach der Einführung);
- ein Aufklärungsprogramm zu Prävention und Management von IFIS (zum Zeitpunkt der Einführung und nach der Einführung), das die folgenden Themen abdeckt:
 1. klinisch relevante Literaturhinweise zu Prävention und Management von IFIS;
 2. präoperative Beurteilung: Augenärzte und ophthalmologische Teams sollten feststellen, ob Patienten, bei denen eine Kataraktoperation vorgesehen ist, mit Silodosin behandelt werden oder wurden, um sicherzustellen, dass während der Operation geeignete Maßnahmen für das Management eines IFIS ergriffen werden;
 3. Empfehlung an Chirurgen und ophthalmologische Teams: Es wurde empfohlen, eine Behandlung mit α_1 -Adrenorezeptor-Antagonisten 2 Wochen vor einer Kataraktoperation abzusetzen; bisher wurde jedoch nicht nachgewiesen, ob das Absetzen der Behandlung einen Nutzen bringt und über welche Dauer es vor der Kataraktoperation erfolgen sollte.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urorec 4 mg Hartkapseln

Silodosin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Hartkapsel enthält 4 mg Silodosin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln
10 Hartkapseln
20 Hartkapseln
30 Hartkapseln
50 Hartkapseln
90 Hartkapseln
100 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/608/001
EU/1/09/608/002
EU/1/09/608/003
EU/1/09/608/004
EU/1/09/608/005
EU/1/09/608/006
EU/1/09/608/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Urorec 4 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urorec 4 mg Hartkapseln

Silodosin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Recordati Ireland Ltd.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urorec 8 mg Hartkapseln

Silodosin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Hartkapsel enthält 8 mg Silodosin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Hartkapseln
10 Hartkapseln
20 Hartkapseln
30 Hartkapseln
50 Hartkapseln
90 Hartkapseln
100 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/608/008
EU/1/09/608/009
EU/1/09/608/010
EU/1/09/608/011
EU/1/09/608/012
EU/1/09/608/013
EU/1/09/608/014

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Urorec 8 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urorec 8 mg Hartkapseln

Silodosin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Recordati Ireland Ltd.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Urorec 8 mg Hartkapseln Urorec 4 mg Hartkapseln Silodosin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Urorec und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Urorec beachten?
3. Wie ist Urorec einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Urorec aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Urorec und wofür wird es angewendet?

Was ist Urorec?

Urorec gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Alpha_{1A}-Adrenorezeptor-Blocker. Urorec wirkt gezielt an den Bindungsstellen (Rezeptoren) in der Prostata, Harnblase und Harnröhre. Durch die Hemmung dieser Rezeptoren bewirkt das Arzneimittel eine Entspannung der glatten Muskulatur in diesen Geweben. Dadurch kommt es zu einer Erleichterung beim Wasserlassen und einer Linderung der Beschwerden.

Wofür wird Urorec angewendet?

Urorec wird bei erwachsenen Männern zur Behandlung von Harntrakt-Beschwerden angewendet, die bei einer gutartigen Prostatavergrößerung (Prostatahyperplasie) auftreten können, wie zum Beispiel:

- Schwierigkeiten beim Beginn der Blasenentleerung,
- Gefühl einer unvollständigen Blasenentleerung,
- häufigerer Harndrang, auch nachts.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Urorec beachten?

Urorec darf nicht eingenommen werden

wenn Sie allergisch gegen Silodosin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Urorec einnehmen.

- Wenn Sie sich wegen einer Linsentrübung einer Augenoperation (**Kataraktoperation**) unterziehen müssen, ist es wichtig, dass Sie unverzüglich Ihren Augenarzt informieren, wenn Sie Urorec einnehmen oder früher eingenommen haben. Bei manchen Patienten, die mit Arzneimitteln dieser Art behandelt werden, kann es während einer solchen Operation zu einem verringerten Muskeltonus in der Iris (des farbigen runden Teils des Auges) kommen. So kann der Augenspezialist geeignete Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der verwendeten Arzneimittel und Operationstechniken treffen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie die Urorec-Behandlung aufschieben oder vorübergehend unterbrechen sollten, wenn Sie sich einer Kataraktoperation unterziehen.
- Wenn Sie beim plötzlichen Aufstehen jemals einen Schwindel- oder Schwächeanfall erlitten haben, informieren Sie bitte Ihren Arzt, bevor Sie Urorec einnehmen. Während der Behandlung mit Urorec kann es beim Aufstehen zu **Schwindel** oder gelegentlich auch zu einem **Ohnmachtsanfall** kommen, vor allem zu Beginn der Behandlung oder wenn Sie zusätzlich blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen. Falls derartige Beschwerden auftreten, setzen oder legen Sie sich bitte sofort hin, bis die Beschwerden wieder abgeklungen sind, und informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt (siehe auch Abschnitt „Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen“).
- Wenn Sie **schwere Leberprobleme** haben, sollten Sie Urorec nicht einnehmen, da dessen Anwendung bei einer solchen Erkrankung nicht geprüft wurde.
- Wenn Sie **Nierenprobleme** haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie an mittelschweren Nierenproblemen leiden, wird der Arzt die Behandlung mit Urorec vorsichtig und gegebenenfalls mit einer niedrigeren Dosis beginnen (siehe Abschnitt 3 „Dosis“). Wenn Sie an schweren Nierenproblemen leiden, sollten Sie Urorec nicht einnehmen.
- Da eine gutartige Prostatavergrößerung die gleichen Symptome aufweisen kann wie Prostatakrebs, wird der Arzt vor der Behandlung mit Urorec Ihre Prostata untersuchen. Urorec ist nicht für die Behandlung von Prostatakrebs geeignet.
- Die Behandlung mit Urorec kann möglicherweise zu einer Ejakulationsstörung führen (beim Geschlechtsverkehr werden weniger Spermien freigesetzt), die die männliche Zeugungsfähigkeit vorübergehend beeinträchtigen kann. Diese Wirkung verschwindet nach dem Absetzen von Urorec wieder. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie vorhaben, ein Kind zu zeugen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da das Anwendungsgebiet für diese Altersgruppe nicht von Bedeutung ist.

Einnahme von Urorec zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, insbesondere dann, wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **blutdrucksenkende Arzneimittel** (vor allem sogenannte Alpha₁-Blocker, z. B. Prazosin oder Doxazosin), da es während der Einnahme von Urorec zu einer verstärkten Wirkung dieser Arzneimittel kommen könnte.
- **Arzneimittel gegen Pilzinfektionen** (z. B. Ketoconazol oder Itraconazol), **Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion/AIDS** (z. B. Ritonavir) oder **Arzneimittel, die nach**

Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung angewendet werden (z. B. Cyclosporin), da diese Arzneimittel den Urorec-Gehalt im Blut erhöhen können.

- **Arzneimittel zur Behandlung von Schwierigkeiten, eine Erektion zu erlangen oder beizubehalten** (z. B. Sildenafil oder Tadalafil), da eine gleichzeitige Anwendung mit Urorec zu einem leichten Abfall des Blutdrucks führen könnte.
- **Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie oder Rifampicin** (ein Arzneimittel gegen Tuberkulose), da die Wirkung von Urorec abgeschwächt werden könnte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Maschinen bedienen, wenn Sie sich nahe einer Ohnmacht, schwindlig oder benommen fühlen oder wenn Sie verschwommen sehen.

3. Wie ist Urorec einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel Urorec 8 mg pro Tag, die eingenommen wird.

Nehmen Sie die Kapsel immer zu einer Mahlzeit ein, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit. Die Kapsel darf nicht zerbrochen oder zerkaut, sondern soll als Ganzes geschluckt werden, am besten mit einem Glas Wasser.

Patienten mit Nierenproblemen

Wenn Sie an mittelschweren Nierenproblemen leiden, kann der Arzt Ihnen eine andere Dosis verordnen. Für diesen Zweck stehen Urorec 4 mg Hartkapseln zur Verfügung.

Wenn Sie eine größere Menge von Urorec eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als eine Kapsel eingenommen haben, informieren Sie bitte so schnell wie möglich Ihren Arzt. Falls Sie sich schwindlig oder schwach fühlen, teilen Sie dies bitte sofort Ihrem Arzt mit.

Wenn Sie die Einnahme von Urorec vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Kapsel versäumt haben, können Sie die Kapsel am selben Tag zu einem späteren Zeitpunkt einnehmen. Wenn der nächste Einnahmezeitpunkt jedoch unmittelbar bevorsteht, lassen Sie die versäumte Dosis einfach aus. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme einer Kapsel vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Urorec abbrechen

Wenn Sie die Behandlung abbrechen, können Ihre Beschwerden wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen einer allergischen Reaktion bemerken, da dies schwerwiegende Folgen haben könnte: Schwellungen im Gesicht oder im Hals, Atembeschwerden, Benommenheit, Juckreiz oder Nesselausschlag.

Die häufigste Nebenwirkung besteht darin, dass beim Geschlechtsverkehr weniger Spermien freigesetzt werden. Diese Wirkung verschwindet nach dem Absetzen von Urorec wieder. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie einen Kinderwunsch haben.

Es kann zu **Schwindel**, einschließlich Schwindel beim Aufstehen, und bisweilen zu **Ohnmachtsanfällen** kommen.

Wenn Sie sich schwach oder schwindlig fühlen, setzen oder legen Sie sich bitte sofort hin, bis die Beschwerden wieder abgeklungen sind. Falls es bei Ihnen zu Schwindel beim Aufstehen oder zu einem Ohnmachtsanfall kommt, informieren Sie bitte so schnell wie möglich Ihren Arzt.

Urorec kann zu Komplikationen während einer **Kataraktoperation** führen (Augenoperation aufgrund einer Linsentrübung, siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Es ist wichtig, dass Sie unverzüglich Ihren Augenarzt informieren, wenn Sie Urorec einnehmen oder früher eingenommen haben.

Die möglichen Nebenwirkungen werden im Nachfolgenden aufgeführt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Ejakulationsstörung (beim Geschlechtsverkehr werden weniger bzw. eine kaum nachweisbare Anzahl von Spermien freigesetzt; siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)

Häufige Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Schwindel, auch Schwindel beim Aufstehen (siehe auch oben in diesem Abschnitt)
- Laufende oder verstopfte Nase
- Durchfall

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Vermindertes sexuelles Verlangen
- Übelkeit
- Mundtrockenheit
- Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten
- Beschleunigter Herzschlag
- Symptome einer allergischen Hautreaktion, z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Nesselausschlag und arzneimittelbedingte Hautreaktionen
- Abnormale Testergebnisse für Leberfunktionswerte
- Niedriger Blutdruck

Seltene Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (Palpitationen)
- Ohnmachtsanfall / Verlust des Bewusstseins

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten)

- Sonstige allergische Reaktionen mit Schwellungen im Gesicht oder Hals

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Sogenanntes Floppy-Iris-Syndrom während einer Kataraktoperation (siehe auch oben in diesem Abschnitt)

Wenn Sie den Eindruck haben, dass das Arzneimittel Ihr Sexualleben beeinflusst, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Urorec aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Packung ist beschädigt oder weist Zeichen einer Manipulation auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Urorec enthält

Urorec 8 mg

Der Wirkstoff ist Silodosin. Eine Kapsel enthält 8 mg Silodosin.

Die sonstigen Bestandteile sind vorverkleisterte Stärke (Mais), Mannitol (E421), Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Titandioxid (E171).

Urorec 4 mg

Der Wirkstoff ist Silodosin. Eine Kapsel enthält 4 mg Silodosin.

Die sonstigen Bestandteile sind vorverkleisterte Stärke (Mais), Mannitol (E421), Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Urorec aussieht und Inhalt der Packung

Urorec 8 mg sind weiße, undurchsichtige Hartgelatine kapseln.

Urorec 4 mg sind gelbe, undurchsichtige Hartgelatine kapseln.

Urorec ist in Packungen mit 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 Kapseln erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irland

Hersteller

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
I-20148 Mailand
Italien

LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI

Parc Mécatronic
03410 Saint Victor
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Recordati Ireland Ltd.
Tél/Tel: + 353 21 4379400

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: + 359 2 895 21 10

Česká republika

Herbacos Recordati s.r.o.
Tel: + 420 466 741 915

Danmark

Recordati Ireland Ltd.
Tlf: + 353 21 4379400

Deutschland

Recordati Pharma GmbH
Tel: + 49 731 70470

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: + 372 6827400

Ελλάδα

Recordati Hellas Pharmaceuticals A.E.
Τηλ: + 30 210-6773822

España

Casen Recordati, S.L.
Tel: + 34 91 659 15 50

France

Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI
Tél: + 33 1 45 19 10 00

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 1 63 11 833

Lietuva

PharmaSwiss UAB
Tel: + 370 5 2790762

Luxembourg/Luxemburg

Recordati Ireland Ltd.
Tél/Tel: + 353 21 4379400

Magyarország

Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Malta

Focused Pharma Ltd.
Tel: + 356 79426930

Nederland

Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Norge

Recordati Ireland Ltd.
Tlf: + 353 21 4379400

Österreich

Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Polska

RECORDATI POLSKA sp. z o.o.
Tel: + 48 22 206 84 50

Portugal

Jaba Recordati, S.A.
Tel: + 351 21 432 95 00

România

Recordati România S.R.L.
Tel: + 40 21 667 17 41

Ireland

Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Ísland

Recordati Ireland Ltd.
Sími: + 353 21 4379400

Italia

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Tel: + 39 02 487871

Κύπρος

G.C. Papaloizou Ltd.
Τηλ: + 357 22 49 03 05

Latvija

PharmaSwiss UAB
Tel: + 370 5 2790762

Slovenija

Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

Slovenská republika

Herbacos Recordati s.r.o.
Tel: + 420 466 741 915

Suomi/Finland

Recordati Ireland Ltd.
Puh/Tel: + 353 21 4379400

Sverige

Recordati Ireland Ltd.
Tel: + 353 21 4379400

United Kingdom

Recordati Pharmaceuticals Ltd.
Tel: + 44 1491 576336

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.