

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Urorec 4 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 4 mg silodosiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Keltainen, läpikuultamaton, kova gelatiinikapseli, koko 3.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun (*benign prostatic hyperplasia*, BPH) merkkien ja oireiden hoito aikuisilla miehillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi Urorec 8 mg -kapseli vuorokaudessa. Erityisryhmille suositellaan yksi Urorec 4 mg -kapseli vuorokaudessa (ks. jäljempänä).

Vanhukset

Annoksen sovittaminen vanhemmilla potilailla ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen sovittaminen lievää munuaisten vajaatoimintaa ($CL_{CR} \geq 50 - \leq 80$ ml/min) sairastavilla potilailla ei ole tarpeen.

Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ($CL_{CR} \geq 30 - < 50$ ml/min) sairastavien potilaiden aloitusannokseksi suositellaan 4 mg kerran vuorokaudessa, ja sitä voidaan nostaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa yhden hoitoviikon kuluttua potilaan vasteesta riippuen. Käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($CL_{CR} < 30$ ml/min) sairastavilla potilailla ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen sovittaminen lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tarpeen.

Tietojen puuttuessa käyttöä vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Urorec-valmistetta pediatristen potilaiden käyttöaiheen hoidossa.

Antotapa

Suun kautta.

Kapseli tulee ottaa ruoan kanssa mieluiten samaan aikaan joka päivä. Kapselia ei saa halkaista eikä pureskella, vaan se tulee niellä kokonaisena mieluiten vesilasillisen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)

Harmaakaihileikkauksen aikana on joillakin potilailla, jotka käyttävät α_1 -salpaajia tai joita on aiemmin hoidettu α_1 -salpaajilla, todettu IFIS-oireyhtymä (pienen pupillin syndrooman variantti). Oireyhtymä saattaa lisätä leikkauskomplikaatioiden riskiä.

Silodosiinihoidon aloittamista ei suositella potilailla, joille on suunniteltu harmaakaihileikkausta. α_1 -salpaajahoidon lopettamista 1-2 viikkoa ennen harmaakaihileikkausta on suositeltu, mutta vielä ei ole määritetty hoidon keskeyttämisestä koituvaa hyötyä eikä käytön keskeyttämisen kestoa. Leikkausta edeltävien valmistelujen aikana leikkaavan silmälääkärin ja hoitohenkilökunnan on selvitettävä, käyttääkö harmaakaihileikkaukseen suunniteltu potilas parhaillaan tai onko hän aiemmin käyttänyt silodosiinia, ja huolehdittava asianmukaisista toimenpiteistä leikkauksessa ilmenevän IFIS-oireyhtymän varalta.

Ortostaattiset vaikutukset

Ortostaattisten vaikutusten esiintyvyys silodosiinin yhteydessä on hyvin vähäistä. Yksittäisillä potilailla voi kuitenkin esiintyä verenpaineen laskua, mikä harvoin voi johtaa pyörtymiseen. Ortostaattisen hypotension ensioireiden (kuten esim. pystyasennossa ilmenevä huimaus) alkaessa potilaan tulisi asettua istuvaan tai makuuasentoon niin kauan kunnes oireet ovat hävinneet. Silodosiinihoitoa ei suositella potilailla, joilla on ortostaattista hypotensiota.

Munuaisten vajaatoiminta

Silodosiinin käyttöä ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($CL_{CR} < 30$ ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska tietoja käytöstä vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole, silodosiinin käyttöä ei suositella näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Eturauhasen karsinoma

Koska BPH:n ja eturauhasen karsinoman oireet voivat olla samanlaiset ja nämä sairaudet voivat esiintyä samanaikaisesti, potilaat, joiden epäillään sairastavan BPH:ta, tulee tutkia ennen silodosiinihoidon aloittamista eturauhasen karsinoman mahdollisuuden poissulkemiseksi. Peräsuolen sormitutkimus ja tarvittaessa prostataspesifisen antigeenin (PSA) määrittäminen tulee tehdä ennen hoitoa ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen.

Silodosiinihoito johtaa ejakulaation aikana purkautuvan siemennesteen määrän vähenemiseen, mikä voi tilapäisesti vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Tämä vaikutus häviää silodosiinihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suurin osa silodosiinista metaboloituu, pääasiassa CYP3A4:n, alkoholidehydrogenaasin ja UGT2B7:n kautta. Silodosiini on myös P-glykoproteiinin substraatti. Näitä entsyymejä ja kuljettajia inhiboivat aineet (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri tai syklosporiini) tai indusoivat aineet (kuten rifambisiini, barbituraatit, karbamatsapiini, fenytoiini) saattavat vaikuttaa silodosiinin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuteen plasmassa.

Alfasalpaajat

Silodosiinin turvallisesta käytöstä muiden adrenergisten α -reseptoriantagonistien kanssa ei ole riittävästi tietoa. Tämän vuoksi ei suositella muiden adrenergisten α -reseptoriantagonistien samanaikaista käyttöä.

CYP3A4:n estäjät

Yhteisvaikutustutkimuksessa plasman maksimi silodosiinipitoisuuden todettiin lisääntyneen 3,7-kertaiseksi ja silodosiiniaktiivisuuden (ts. AUC) 3,1-kertaiseksi annettaessa samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n estäjää (ketokonatsoli 400 mg). Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri tai syklosporiini) kanssa ei suositella. Kun silodosiinia annettiin samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaan CYP3A4:n estäjän kuten diltiatseemin kanssa, silodosiinin AUC-arvon todettiin nousevan noin 30 %, mutta C_{max} -arvoon ja puoliintumisaikaan ei ollut vaikutusta. Tämä muutos ei ole kliinisesti merkittävä ja annoksen sovittaminen ei ole tarpeen.

PDE-5:n estäjät

Pieniä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on todettu silodosiinin ja sildenafiliinin tai tadalafiilin enimmäisannosten välillä. Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka suoritettiin 24 silodosiinia saaneella 45-78-vuotiaalla henkilöllä, sildenafiliini 100 mg:n tai tadalafiili 20 mg:n anto ei johtanut kliinisesti merkittävään systolisen tai diastolisen verenpaineen keskimääräiseen laskuun ortostaattisten testien arvioiden mukaisesti (pystyasento verrattuna makuuasentoon). Yli 65-vuotiaalla henkilöllä keskimääräinen lasku eri ajankohtina oli 5-15 mmHg (systolinen) ja 0-10 mmHg (diastolinen). Positiiviset ortostaattiset testit olivat vain hieman yleisempiä samanaikaisen annon aikana; oireista ortostaasia tai huimausta ei kuitenkaan esiintynyt. Silodosiinin kanssa samanaikaisesti PDE-5:n estäjiä ottavia potilaita tulee seurata mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Verenpainelääkkeet

Kliinisessä tutkimusohjelmassa useat potilaat saivat samanaikaista verenpainehoitoa (pääasiassa reniini-angiotensini-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, beetasalpaajia, kalsiumsalpaajia ja diureetteja) ilman, että ortostaattisen hypotension esiintyvyys olisi lisääntynyt. Aloitettaessa samanaikainen käyttö verenpainelääkkeiden kanssa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta ja potilaita tulee seurata mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Digoksiini

Digoksiinin, P-glykoproteiinin erään substraatin, vakaan tilan tasolle ei aiheutunut merkittävää vaikutusta annettaessa samanaikaisesti silodosiini 8 mg:aa kerran vuorokaudessa. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Ei oleellinen, sillä silodosiini on tarkoitettu vain miespotilaille.

Hedelmällisyys

Kliinisissä tutkimuksissa silodosiinihoidon aikana on todettu ejakulaation yhteydessä vähentynyt määrä siemennestettä tai ei lainkaan siemennestettä (ks. kohta 4.8) johtuen silodosiinin farmakodynaamisista vaikutuksista. Potilaalle tulee ennen hoidon aloittamista kertoa, että tämä vaikutus on mahdollinen, ja että se vaikuttaa tilapäisesti miehen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Urorec-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa ortostaattiseen hypotensioon liittyvien oireiden mahdollisuudesta (kuten esim. huimaus), ja potilaita tulee kehottaa varovaisuuteen ajamisen tai koneiden käytön suhteen, kunnes he tietävät, miten silodosiini vaikuttaa heihin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Silodosiinin turvallisuutta on arvioitu neljässä vaiheen II-III kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (joissa 931 potilasta sai silodosiinia 8 mg kerran vuorokaudessa ja 733 potilasta sai lumelääkettä) ja kahdessa avoimessa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa. Yhteensä 1 581 potilasta sai silodosiinia 8 mg annoksen kerran vuorokaudessa, mukaan lukien 961 potilasta, jotka saivat valmistetta vähintään 6 kuukautta, ja 384 potilasta, jotka saivat valmistetta 1 vuoden.

Yleisimpiä silodosiinin raportoituja haittavaikutuksia lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja pitkäaikaiskäytössä olivat ejakulaatiohäiriöt, kuten retrogradinen ejakulaatio ja anejakulaatio (vähentynyt määrä siemennestettä tai ei lainkaan siemennestettä ejakulaation yhteydessä), esiintyvyyden ollessa 23 %. Tämä saattaa tilapäisesti vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Vaikutus korjautuu muutaman päivän kuluessa hoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.4).

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa luetellaan kaikissa kliinisissä tutkimuksissa sekä maailmanlaajuisesti myynnin aloittamisen jälkeen saaduissa käyttökokemuksissa raportoidut haittavaikutukset, joille on todettu perusteltu syy-yhteys, MedDRA-luokituksen elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Todetut haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Hyvin harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Immuunijärjestelmä</i>					Allergia-tyyppiset reaktiot, kuten kasvojen, kielen ja nielun turvotus ¹	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			Heikentynyt libido			
<i>Hermosto</i>		Huimaus		Pyörtyminen Tajuttomuus ¹		
<i>Sydän</i>			Takykardia ¹	Sydämen- tykytykset ¹		
<i>Verisuonisto</i>		Ortostaattinen hypotensio	Hypotensio ¹			
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Nasaalinen kongestio				
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		Ripuli	Pahoinvointi Suun kuivuminen			
<i>Maksa ja sappi</i>			Epänormaalit tulokset maksan toimintakokeissa ¹			

	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Hyvin harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>			Ihottuma ¹ , Kutina ¹ Nokkos- ihottuma ¹ Lääke- ihottuma ¹			
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Ejakulaatiohäiriöt, ml. retrogradinen ejakulaatio, anejakulaatio		Erektiohäiriöt			
<i>Vammat ja myrkytykset</i>						IFIS- oireyhtymä

¹ – Maailmanlaajuisesti myynnin aloittamisen jälkeen saaduissa käyttökokemuksissa spontaanisti raportoidut haittavaikutukset (esiintyvyyksien laskenta perustuu faasien I–IV kliinisissä tutkimuksissa ja non-interventionaalisissa tutkimuksissa raportoituihin tapauksiin).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ortostaattinen hypotensio

Ortostaattisen hypotension esiintyvyys lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa oli silidosiinia saaneilla potilailla 1,2 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,0 %. Ortostaattinen hypotensio saattaa joissakin tapauksissa johtaa pyörtymiseen (ks. kohta 4.4).

IFIS-oireyhtymä

Harmaakaihileikkauksen aikana on raportoitu IFIS-oireyhtymä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Silidosiinia arvioitiin enintään 48 mg/vrk annoksilla terveillä miehillä. Annosta rajoittava haittavaikutus oli ortostaattinen hypotensio. Jos lääkevalmiste on otettu äskettäin, voidaan harkita oksennuttamista tai vatsahuuhtelua. Jos silidosiinin yliannostus johtaa hypotensioon, tulee huolehtia sydä- ja verisuonijärjestelmän toiminnan ylläpitämisestä. Dialyysistä ei todennäköisesti ole merkittävää hyötyä, sillä silidosiini on voimakkaasti (96,6 %) sitoutunut proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, adrenergisiä alfareseptoreita salpaavat lääkeaineet, ATC-koodi: G04CA04.

Vaikutusmekanismi

Silodosiini sitoutuu selektiivisesti niihin adrenergisiin α_{1A} -reseptoreihin, jotka sijaitsevat ensisijassa ihmisen eturauhasessa, virtsarakon pohjassa, virtsarakon kaulassa, eturauhasen kotelossa ja eturauhasen virtsaputkessa. Näiden adrenergisten α_{1A} -reseptorien salpaus johtaa sileän lihaksen

relaksointiin näissä kudoksissa, mikä vähentää virtsan virtausvastusta vaikuttamatta virtsarakon sileän seinämälihakseen supistumiseen. Tämä parantaa sekä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyviä kerääntymisoireita (ärsytysoireita) että tyhjennysoireita (obstruktiivisia oireita) (alavirtsatieoireet, *lower urinary tract symptoms*, LUTS).

Silodosiinilla on huomattavasti pienempi affiniteetti adrenergisiin α_{1B} -reseptoreihin, jotka sijaitsevat ensisijassa sydän- ja verisuonijärjestelmässä. Silodosiinin $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ -sitoutumissuhteen on *in vitro* osoitettu olevan erittäin korkea (162:1).

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen II, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä annoshakututkimuksessa, jossa silodosiini 4 tai 8 mg annettiin kerran vuorokaudessa, AUA-oireipisteiden (*American Urologic Association*, AUA) todettiin paranevan annettaessa silodosiinia 8 mg (-6,8±5,8, n=90; p=0,0018) ja silodosiinia 4 mg (-5,7±5,5, n=88; p=0,0355) lumelääkkeeseen verrattuna (-4,0±5,5, n=83).

Yli 800 potilasta, joilla oli BPH:n kohtalaisia tai vakavia oireita (kansainvälinen eturauhasen oireipisteitys, *International Prostate Symptom Score*, IPSS, perustason arvo ≥ 13), sai silodosiinia 8 mg kerran vuorokaudessa kahdessa Yhdysvalloissa suoritettua vaiheen III lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ja yhdessä Euroopassa suoritettua lumelääke- ja aktiivisesti kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Kaikissa tutkimuksissa potilaat, jotka eivät saaneet vastetta lumelääkkeeseen lumelääkkeen 4 viikon aloitusvaiheen aikana, satunnaistettiin saamaan tutkimushoitoa. Kaikissa tutkimuksissa silodosiinilla hoidettujen potilaiden BPH:n sekä kerääntymisoireet (ärsytysoireet) että tyhjennysoireet (obstruktiiviset oireet) vähenivät enemmän lumelääkkeeseen verrattuna kun tuloksia arvioitiin 12 viikon hoidon jälkeen. Tutkimusten Intent-to-treat -ryhmien tiedot esitetään alla:

Tutkimus	Hoitoaara	Potilaiden lukumäärä	IPSS Kokonaispisteet			IPSS Ärsytysoireet		IPSS Obstruktiiviset oireet	
			Perustason arvo (±SD)	Muutos perustasosta	Muutos (95 % CI) vs. lumelääke	Muutos perustasosta	Muutos (95 % CI) vs. lumelääke	Muutos perustasosta	Muutos (95 % CI) vs. lumelääke
US-1	Silodosiini	233	22±5	-6,5	-2,8* (-3,9; -1,7)	-2,3	-0,9* (-1,4; -0,4)	-4,2	-1,9* (-2,6; -1,2)
	Lumelääke	228	21±5	-3,6		-1,4		-2,2	
US-2	Silodosiini	233	21±5	-6,3	-2,9* (-4,0; -1,8)	-2,4	-1,0* (-1,5; -0,6)	-3,9	-1,8* (-2,5; -1,1)
	Lumelääke	229	21±5	-3,4		-1,3		-2,1	
Eurooppa	Silodosiini	371	19±4	-7,0	-2,3* (-3,2; -1,4)	-2,5	-0,7° (-1,1; -0,2)	-4,5	-1,7* (-2,2; -1,1)
	Tamsulosiini	376	19±4	-6,7	-2,0* (-2,9; -1,1)	-2,4	-0,6° (-1,1; -0,2)	-4,2	-1,4* (-2,0; -0,8)
	Lumelääke	185	19±4	-4,7		-1,8		-2,9	

* p<0,001 vs. lumelääke; ° p =0,002 vs. lumelääke

Euroopassa suoritettua aktiivisesti kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa kerran vuorokaudessa otetun silodosiini 8 mg:n ei todettu olevan huonompi kerran vuorokaudessa otettuun tamsulosiiniin 0,4 mg verrattuna: sovitettu keskimääräinen ero (95 % CI) IPSS-kokonaispistemäärässä hoitojen välillä per-protocol -ryhmässä oli 0,4 (-0,4 – 1,1). Vasteen saaneiden henkilöiden lukumäärä (ts. IPSS-kokonaispistemäärän paraneminen vähintään 25 %:lla) oli merkittävästi korkeampi silodosiiniryhmässä (68 %) ja tamsulosiiniryhmässä (65 %) lumelääkkeeseen (53 %) verrattuna.

Näiden kontrolloitujen tutkimusten pitkäaikaisvaikutusta tutkineessa avoimessa jatkovaiheessa, jossa potilaat saivat silodosiinia enintään 1 vuoden ajan, silodosiinin hoitoviikon 12 kohdalla aikaansaama oireiden paraneminen säilyi muuttumattomana 1 vuoden ajan.

Euroopassa suoritettussa vaiheen IV kliinisessä tutkimuksessa, jossa keskimääräinen alkuvaiheen IPSS-kokonaispistemäärä oli 18,9 pistettä, 77,1 % sai vasteen silodosiinille (vähintään 25 %:n muutos alkuvaiheen IPSS-kokonaispistemäärään nähden). Noin puolet potilaista ilmoitti kiusallisimpien alkuvaiheen oireiden (nokturia, virtsaamistiheys, heikentynyt virtsasuihku, äkillinen virtsaamistarve, jälkitiputtelu ja rakon epätäydellinen tyhjentyminen) helpottuneen, kun arviointiperustana käytettiin miehille suunnattua ICS-kyselyä.

Makuuasennon verenpaineen merkittävää laskua ei todettu missään silodosiinilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa.

Silodosiini 8 mg:lla ja 24 mg:lla kerran vuorokaudessa otettuna ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta EKG:n johtumisaikoihin tai sydämen repolarisaatioon lumelääkkeeseen verrattuna.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Urorec-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien BPH:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Silodosiinin ja sen päämetaboliittien farmakokinetiikkaa on arvioitu aikuisilla miehillä, joilla on tai ei ole BPH:ta, 0,1-48 mg/vrk annosalueella kerta-annon ja toistuvanannon jälkeen. Silodosiinin farmakokinetiikka on lineaarinen koko tällä annosalueella.

Altistuminen päämetaboliitille plasmassa, silodosiiniglukuronidille (KMD-3213G), vakaassa tilassa on noin 3-kertainen kanta-aineeseen verrattuna. Silodosiini saavuttavat vakaan tilan 3 hoitovuorokauden ja sen glukuronidi 5 hoitovuorokauden jälkeen.

Imeytyminen

Suun kautta annettuna silodosiini imeytyy hyvin, ja imeytyminen on verrannollista annokseen. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 32 %.

Caco-2-soluilla suoritettussa *in vitro*-tutkimuksessa todettiin, että silodosiini on P-glykoproteiinin substraatti.

Ruoka vähentää C_{max} -arvoa noin 30 %:lla, lisää t_{max} -arvoa noin 1 tunnilla ja vaikuttaa vain vähän AUC-arvoon.

Terveillä, kohdealueen ikäisillä miehillä (n=16, keskimääräinen ikä 55±8 vuotta) saatiin seuraavat farmakokineettiset arvot, kun heille annettiin 8 mg suun kautta kerran vuorokaudessa heti aamiaisen jälkeen 7 vuorokauden ajan: C_{max} 87±51 ng/ml (SD), t_{max} 2,5 tuntia (vaihteluväli 1,0-3,0), AUC 433±286 ng•h/ml.

Jakautuminen

Silodosiinin jakautumistilavuus on 0,81 l/kg ja 96,6 % sitoutuu plasman proteiineihin. Se ei jakaudu verisoluihin.

Silodosiiniglukuronidista 91 % sitoutuu proteiineihin.

Biotransformaatio

Silodosiini metaboloituu laajalti glukuronidaation (UGT2B7), alkoholi- ja aldehydidehydrogenaasin sekä oksidatiivisten reittien, pääasiassa CYP3A4:n, kautta. Plasman päämetaboliitin, silodosiinin glukuronidikonjugaatin (KMD-3213G), jonka on todettu olevan aktiivinen *in vitro*, puoliintumisaika on pidentynyt (noin 24 tuntia), ja sen pitoisuus plasmassa saavuttaa noin neljä kertaa silodosiinin vastaavaa arvoa korkeamman arvon. *In vitro*-tiedot osoittavat, että silodosiinilla ei ole kykyä inhiboida tai indusoida sytokromi P450 -entsyymijärjestelmiä.

Eliminaatio

Kun ¹⁴C-merkittyä silodosiinia annettiin suun kautta, radioaktiivisuuden palautuminen 7 vuorokauden kuluttua oli noin 33,5 % virtsassa ja 54,9 % ulosteessa. Silodosiinin puhdistuma elimistössä oli noin 0,28 l/h/kg. Silodosiini erittyy pääasiassa metaboliitteina, hyvin pieni määrä muuttumatonta lääkettä palautuu virtsassa. Kanta-aineen terminaalinen puoliintumisaika on noin 11 tuntia ja sen glukuronidin noin 18 tuntia.

Erityisryhmät

Vanhukset

Altistuminen silodosiinille ja sen päämetaboliiteille ei muutu merkittävästi iän myötä, ei myöskään yli 75-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Silodosiinia ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa silodosiinin farmakokinetiikka ei muuttunut yhdeksällä potilaalla, jotka sairastivat kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pisteet 7-9) yhdeksään terveeseen henkilöön verrattuna. Tästä tutkimuksesta saatuja tuloksia on tulkittava varovaisesti, koska tutkimukseen otetuilla potilailla oli normaalia aineenvaihduntaa osoittavat normaalit biokemialliset arvot ja heidät luokiteltiin potilaiksi, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta askiteksen ja hepaattisen enkefalopatian perusteella.

Silodosiinin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa altistuminen silodosiinille (sitoutumaton) lievää (n=8) ja kohtalaista (n=8) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla johti keskimäärin C_{max}-arvon (1,6-kertaiseksi) ja AUC-arvon (1,7-kertaiseksi) lisääntymiseen verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia (n=8). Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (n=5) altistuminen lisääntyi 2,2-kertaiseksi C_{max}-arvon ja 3,7-kertaiseksi AUC-arvon suhteen. Myös altistuminen päämetaboliiteille, silodosiiniglukuronidille ja KMD-3293:lle, lisääntyi.

Plasmatason seuranta vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa osoitti, että silodosiinin kokonaistasot eivät muuttuneet 4 hoitoviikon jälkeen lievää vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (n=70) verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaalia (n=155), mitä vastoin tasot keskimäärin kaksinkertaistuivat kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (n=7).

Kaikkiin kliinisiin tutkimuksiin otettujen potilaiden turvallisuustietojen tarkastelussa ei saatu viitteitä siitä, että munuaisten lievä vajaatoiminta (n=487) olisi lisäturvallisuusriski silodosiinihoidon aikana (kuten huimauksen tai ortostaattisen hypotension lisääntyminen) verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaalia (n=955). Tämän vuoksi annoksen sovittaminen ei ole tarpeen lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (n=35) sairastavista potilaista on vain vähän kokemusta, suositellaan pienempää aloitusannosta 4 mg. Urorec-valmisteen antoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, karsinogeenisuutta, mutageenisuutta ja teratogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haittoja on koe-eläimissä (jyrsijöiden kilpirauhasessa) todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Urosrotilla hedelmällisyyden havaittiin vähenevän altistumisista, jotka olivat noin kaksi kertaa suositellusta ihmisen enimmäisannoksesta aiheutuvaa altistumista korkeampia. Havaittu vaikutus oli korjautuva.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Tärkkelys, esihyytelöity (maissi)

Mannitoli (E421)

Magnesiumstearaatti

Natriumlaurylisulfaatti

Kapselin kuori

Gelatiini

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kapselit toimitetaan PVC/PVDC/alumiinikalvoläpipoipakkauksissa, jotka on pakattu kartonkilaatikoihin.

Pakkaukset sisältävät 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Recordati Ireland Ltd.

Raheens East

Ringaskiddy Co. Cork

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29/01/2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18/09/2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Urorec 8 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 8 mg silodosiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Valkoinen, läpikuultamaton, kova gelatiinikapseli, koko 0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun (*benign prostatic hyperplasia*, BPH) merkkien ja oireiden hoito aikuisilla miehillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi Urorec 8 mg -kapseli vuorokaudessa. Erityisryhmille suositellaan yksi Urorec 4 mg -kapseli vuorokaudessa (ks. jäljempänä).

Vanhukset

Annoksen sovittaminen vanhemmilla potilailla ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen sovittaminen lievää munuaisten vajaatoimintaa ($CL_{CR} \geq 50 - \leq 80$ ml/min) sairastavilla potilailla ei ole tarpeen.

Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ($CL_{CR} \geq 30 - < 50$ ml/min) sairastavien potilaiden aloitusannokseksi suositellaan 4 mg kerran vuorokaudessa, ja sitä voidaan nostaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa yhden hoitoviikon kuluttua potilaan vasteesta riippuen. Käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($CL_{CR} < 30$ ml/min) sairastavilla potilailla ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen sovittaminen lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tarpeen.

Tietojen puuttuessa käyttöä vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Urorec-valmistetta pediatristen potilaiden käyttöaiheen hoidossa.

Antotapa

Suun kautta.

Kapseli tulee ottaa ruoan kanssa mieluiten samaan aikaan joka päivä. Kapselia ei saa halkaista eikä pureskella, vaan se tulee niellä kokonaisena mieluiten vesilasillisen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)

Harmaakaihileikkauksen aikana on joillakin potilailla, jotka käyttävät α_1 -salpaajia tai joita on aiemmin hoidettu α_1 -salpaajilla, todettu IFIS-oireyhtymä (pienen pupillin syndrooman variantti). Oireyhtymä saattaa lisätä leikkauskomplikaatioiden riskiä.

Silodosiinihoidon aloittamista ei suositella potilailla, joille on suunniteltu harmaakaihileikkausta. α_1 -salpaajahoidon lopettamista 1-2 viikkoa ennen harmaakaihileikkausta on suositeltu, mutta vielä ei ole määritetty hoidon keskeyttämisestä koituvaa hyötyä eikä käytön keskeyttämisen kestoa. Leikkausta edeltävien valmistelujen aikana leikkaavan silmälääkärin ja hoitohenkilökunnan on selvitettävä, käyttääkö harmaakaihileikkaukseen suunniteltu potilas parhaillaan tai onko hän aiemmin käyttänyt silodosiinia, ja huolehdittava asianmukaisista toimenpiteistä leikkauksessa ilmenevän IFIS-oireyhtymän varalta.

Ortostaattiset vaikutukset

Ortostaattisten vaikutusten esiintyvyys silodosiinin yhteydessä on hyvin vähäistä. Yksittäisillä potilailla voi kuitenkin esiintyä verenpaineen laskua, mikä harvoin voi johtaa pyörtymiseen. Ortostaattisen hypotension ensioireiden (kuten esim. pystyasennossa ilmenevä huimaus) alkaessa potilaan tulisi asettua istuvaan tai makuuasentoon niin kauan kunnes oireet ovat hävinneet. Silodosiinia ei suositella potilailla, joilla on ortostaattista hypotensiota.

Munuaisten vajaatoiminta

Silodosiinin käyttöä ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($CL_{CR} < 30$ ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska tietoja käytöstä vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole, silodosiinin käyttöä ei suositella näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Eturauhasen karsinoma

Koska BPH:n ja eturauhasen karsinoman oireet voivat olla samanlaiset ja nämä sairaudet voivat esiintyä samanaikaisesti, potilaat, joiden epäillään sairastavan BPH:ta, tulee tutkia ennen silodosiinihoidon aloittamista eturauhasen karsinoman mahdollisuuden poissulkemiseksi. Peräsuolen sormitutkimus ja tarvittaessa prostataspesifisen antigeenin (PSA) määrittäminen tulee tehdä ennen hoitoa ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen.

Silodosiinihoito johtaa ejakulaation aikana purkautuvan siemennesteen määrän vähenemiseen, mikä voi tilapäisesti vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Tämä vaikutus häviää silodosiinihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suurin osa silodosiinista metaboloituu, pääasiassa CYP3A4:n, alkoholidehydrogenaasin ja UGT2B7:n kautta. Silodosiini on myös P-glykoproteiinin substraatti. Näitä entsyymejä ja kuljettajia inhiboivat aineet (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri tai syklosporiini) tai indusoivat aineet (kuten rifambisiini, barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini) saattavat vaikuttaa silodosiinin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuteen plasmassa.

Alfasalpaajat

Silodosiinin turvallisesta käytöstä muiden adrenergisten α -reseptoriantagonistien kanssa ei ole riittävästi tietoa. Tämän vuoksi ei suositella muiden adrenergisten α -reseptoriantagonistien samanaikaista käyttöä.

CYP3A4:n estäjät

Yhteisvaikutustutkimuksessa plasman maksimi silodosiinipitoisuuden todettiin lisääntyneen 3,7-kertaiseksi ja silodosiiniaktiivisuuden (ts. AUC) 3,1-kertaiseksi annettaessa samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n estäjää (ketokonatsoli 400 mg). Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri tai syklosporiini) kanssa ei suositella. Kun silodosiinia annettiin samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaan CYP3A4:n estäjän kuten diltiatseemin kanssa, silodosiinin AUC-arvon todettiin nousevan noin 30 %, mutta C_{max} -arvoon ja puoliintumisaikaan ei ollut vaikutusta. Tämä muutos ei ole kliinisesti merkittävä ja annoksen sovittaminen ei ole tarpeen.

PDE-5:n estäjät

Pieniä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on todettu silodosiinin ja sildenafiliinin tai tadalafiilin enimmäisannosten välillä. Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka suoritettiin 24 silodosiinia saaneella 45-78-vuotiaalla henkilöllä, sildenafiliini 100 mg:n tai tadalafiili 20 mg:n anto ei johtanut kliinisesti merkittävään systolisen tai diastolisen verenpaineen keskimääräiseen laskuun ortostaattisten testien arvioiden mukaisesti (pystyasento verrattuna makuuasentoon). Yli 65-vuotiaalla henkilöllä keskimääräinen lasku eri ajankohtina oli 5-15 mmHg (systolinen) ja 0-10 mmHg (diastolinen). Positiiviset ortostaattiset testit olivat vain hieman yleisempiä samanaikaisen annon aikana; oireista ortostaasia tai huimausta ei kuitenkaan esiintynyt. Silodosiinin kanssa samanaikaisesti PDE-5:n estäjiä ottavia potilaita tulee seurata mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Verenpainelääkkeet

Kliinisessä tutkimusohjelmassa useat potilaat saivat samanaikaista verenpainehoitoa (pääasiassa reniini-angiotensini-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, beetasalpaajia, kalsiumsalpaajia ja diureetteja) ilman, että ortostaattisen hypotension esiintyvyys olisi lisääntynyt. Aloitettaessa samanaikainen käyttö verenpainelääkkeiden kanssa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta ja potilaita tulee seurata mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Digoksiini

Digoksiinin, P-glykoproteiinin erään substraatin, vakaan tilan tasolle ei aiheutunut merkittävää vaikutusta annettaessa samanaikaisesti silodosiini 8 mg:aa kerran vuorokaudessa. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Ei oleellinen, sillä silodosiini on tarkoitettu vain miespotilaille.

Hedelmällisyys

Kliinisissä tutkimuksissa silodosiinihoidon aikana on todettu ejakulaation yhteydessä vähentynyt määrä siemennestettä tai ei lainkaan siemennestettä (ks. kohta 4.8) johtuen silodosiinin farmakodynaamisista vaikutuksista. Potilaalle tulee ennen hoidon aloittamista kertoa, että tämä vaikutus on mahdollinen, ja että se vaikuttaa tilapäisesti miehen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Urorec-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa ortostaattiseen hypotensioon liittyvien oireiden mahdollisuudesta (kuten esim. huimaus), ja potilaita tulee kehottaa varovaisuuteen ajamisen tai koneiden käytön suhteen, kunnes he tietävät, miten silodosiini vaikuttaa heihin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Silodosiinin turvallisuutta on arvioitu neljässä vaiheen II-III kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (joissa 931 potilasta sai silodosiinia 8 mg kerran vuorokaudessa ja 733 potilasta sai lumelääkettä) ja kahdessa avoimessa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa. Yhteensä 1 581 potilasta sai silodosiinia 8 mg annoksen kerran vuorokaudessa, mukaan lukien 961 potilasta, jotka saivat valmistetta vähintään 6 kuukautta, ja 384 potilasta, jotka saivat valmistetta 1 vuoden.

Yleisimpiä silodosiinin raportoituja haittavaikutuksia lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja pitkäaikaiskäytössä olivat ejakulaatiohäiriöt, kuten retrogradinen ejakulaatio ja anejakulaatio (vähentynyt määrä siemennestettä tai ei lainkaan siemennestettä ejakulaation yhteydessä), esiintyvyyden ollessa 23 %. Tämä saattaa tilapäisesti vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Vaikutus korjautuu muutaman päivän kuluessa hoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.4).

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa luetellaan kaikissa kliinisissä tutkimuksissa sekä maailmanlaajuisesti myynnin aloittamisen jälkeen saaduissa käyttökokemuksissa raportoidut haittavaikutukset, joille on todettu perusteltu syy-yhteys, MedDRA-luokituksen elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Todetut haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Hyvin harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Immuunijärjestelmä</i>					Allergia-tyyppiset reaktiot, kuten kasvojen, kielen ja nielun turvotus ¹	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			Heikentynyt libido			
<i>Hermosto</i>		Huimaus		Pyörtyminen Tajuttomuus ¹		
<i>Sydän</i>			Takykardia ¹	Sydämen- tykytykset ¹		
<i>Verisuonisto</i>		Ortostaattinen hypotensio	Hypotensio ¹			
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Nasaalinen kongestio				
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		Ripuli	Pahoinvointi Suun kuivuminen			
<i>Maksa ja sappi</i>			Epänormaalit tulokset maksan toimintakokeissa ¹			

	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Hyvin harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>			Ihottuma ¹ , Kutina ¹ Nokkos- ihottuma ¹ Lääke- ihottuma ¹			
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Ejakulaatiohäiriöt, ml. retrogradinen ejakulaatio, anejakulaatio		Erektiohäiriöt			
<i>Vammat ja myrkytykset</i>						IFIS- oireyhtymä

¹ – Maailmanlaajuisesti myynnin aloittamisen jälkeen saaduissa käyttökokemuksissa spontaanisti raportoidut haittavaikutukset (esiintyvyyksien laskenta perustuu faasien I-IV kliinisissä tutkimuksissa ja non-interventionaalisissa tutkimuksissa raportoituihin tapauksiin).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ortostaattinen hypotensio:

Ortostaattisen hypotension esiintyvyys lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa oli silidosiinia saaneilla potilailla 1,2 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,0 %. Ortostaattinen hypotensio saattaa joissakin tapauksissa johtaa pyörtymiseen (ks. kohta 4.4).

IFIS-oireyhtymä:

Harmaakaihileikkauksen aikana on raportoitu IFIS-oireyhtymä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Silidosiinia arvioitiin enintään 48 mg/vrk annoksilla terveillä miehillä. Annosta rajoittava haittavaikutus oli ortostaattinen hypotensio. Jos lääkevalmiste on otettu äskettäin, voidaan harkita oksennuttamista tai vatsahuuhtelua. Jos silidosiinin yliannostus johtaa hypotensioon, tulee huolehtia sydä- ja verisuonijärjestelmän toiminnan ylläpitämisestä. Dialyysistä ei todennäköisesti ole merkittävää hyötyä, sillä silidosiini on voimakkaasti (96,6 %) sitoutunut proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, adrenergisiä alfareseptoreita salpaavat lääkeaineet, ATC-koodi: G04CA04.

Vaikutusmekanismi

Silodosiini sitoutuu selektiivisesti niihin adrenergisiin α_{1A} -reseptoreihin, jotka sijaitsevat ensisijassa ihmisen eturauhasessa, virtsarakon pohjassa, virtsarakon kaulassa, eturauhasen kotelossa ja eturauhasen virtsaputkessa. Näiden adrenergisten α_{1A} -reseptorien salpaus johtaa sileän lihaksen

relaksointiin näissä kudoksissa, mikä vähentää virtsan virtausvastusta vaikuttamatta virtsarakon sileän seinämälihakseen supistumiseen. Tämä parantaa sekä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyviä kerääntymisoireita (ärsytysoireita) että tyhjennysoireita (obstruktiivisia oireita) (alavirtsatieoireet, *lower urinary tract symptoms*, LUTS).

Silodosiinilla on huomattavasti pienempi affiniteetti adrenergisiin α_{1B} -reseptoreihin, jotka sijaitsevat ensisijassa sydän- ja verisuonijärjestelmässä. Silodosiinin $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$ -sitoutumissuhteen on *in vitro* osoitettu olevan erittäin korkea (162:1).

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen II, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä annoshakututkimuksessa, jossa silodosiini 4 tai 8 mg annettiin kerran vuorokaudessa, AUA-oireipisteiden (*American Urologic Association*, AUA) todettiin paranevan annettaessa silodosiinia 8 mg (-6,8±5,8, n=90; p=0,0018) ja silodosiinia 4 mg (-5,7±5,5, n=88; p=0,0355) lumelääkkeeseen verrattuna (-4,0±5,5, n=83).

Yli 800 potilasta, joilla oli BPH:n kohtalaisia tai vakavia oireita (kansainvälinen eturauhasen oireipisteytys, *International Prostate Symptom Score*, IPSS, perustason arvo ≥ 13), sai silodosiinia 8 mg kerran vuorokaudessa kahdessa Yhdysvalloissa suoritettua vaiheen III lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ja yhdessä Euroopassa suoritettua lumelääke- ja aktiivisesti kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Kaikissa tutkimuksissa potilaat, jotka eivät saaneet vastetta lumelääkkeeseen lumelääkkeen 4 viikon aloitusvaiheen aikana, satunnaistettiin saamaan tutkimushoitoa. Kaikissa tutkimuksissa silodosiinilla hoidettujen potilaiden BPH:n sekä kerääntymisoireet (ärsytysoireet) että tyhjennysoireet (obstruktiiviset oireet) vähenivät enemmän lumelääkkeeseen verrattuna kun tuloksia arvioitiin 12 viikon hoidon jälkeen. Tutkimusten Intent-to-treat -ryhmien tiedot esitetään alla:

Tutkimus	Hoitoaara	Potilaiden lukumäärä	IPSS Kokonaispisteet			IPSS Ärsytysoireet		IPSS Obstruktiiviset oireet	
			Perustason arvo (±SD)	Muutos perustasosta	Muutos (95 % CI) vs. lumelääke	Muutos perustasosta	Muutos (95 % CI) vs. lumelääke	Muutos perustasosta	Muutos (95 % CI) vs. lumelääke
US-1	Silodosiini	233	22±5	-6,5	-2,8* (-3,9; -1,7)	-2,3	-0,9* (-1,4; -0,4)	-4,2	-1,9* (-2,6; -1,2)
	Lumelääke	228	21±5	-3,6		-1,4		-2,2	
US-2	Silodosiini	233	21±5	-6,3	-2,9* (-4,0; -1,8)	-2,4	-1,0* (-1,5; -0,6)	-3,9	-1,8* (-2,5; -1,1)
	Lumelääke	229	21±5	-3,4		-1,3		-2,1	
Eurooppa	Silodosiini	371	19±4	-7,0	-2,3* (-3,2; -1,4)	-2,5	-0,7° (-1,1; -0,2)	-4,5	-1,7* (-2,2; -1,1)
	Tamsulosiini	376	19±4	-6,7	-2,0* (-2,9; -1,1)	-2,4	-0,6° (-1,1; -0,2)	-4,2	-1,4* (-2,0; -0,8)
	Lumelääke	185	19±4	-4,7		-1,8		-2,9	

* p<0,001 vs. lumelääke; ° p =0,002 vs. lumelääke

Euroopassa suoritettua aktiivisesti kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa kerran vuorokaudessa otetun silodosiini 8 mg:n ei todettu olevan huonompi kerran vuorokaudessa otettuun tamsulosiiniin 0,4 mg verrattuna: sovitettu keskimääräinen ero (95 % CI) IPSS-kokonaispistemäärässä hoitojen välillä per-protocol -ryhmässä oli 0,4 (-0,4 – 1,1). Vasteen saaneiden henkilöiden lukumäärä (ts. IPSS-kokonaispistemäärän paraneminen vähintään 25 %:lla) oli merkittävästi korkeampi silodosiiniryhmässä (68 %) ja tamsulosiiniryhmässä (65 %) lumelääkkeeseen (53 %) verrattuna.

Näiden kontrolloitujen tutkimusten pitkäaikaisvaikutusta tutkineessa avoimessa jatkovaiheessa, jossa potilaat saivat silodosiinia enintään 1 vuoden ajan, silodosiinin hoitoviikon 12 kohdalla aikaansaama oireiden paraneminen säilyi muuttumattomana 1 vuoden ajan.

Euroopassa suoritettussa vaiheen IV kliinisessä tutkimuksessa, jossa keskimääräinen alkuvaiheen IPSS-kokonaispistemäärä oli 18,9 pistettä, 77,1 % sai vasteen silodosiinille (vähintään 25 %:n muutos alkuvaiheen IPSS-kokonaispistemäärään nähden). Noin puolet potilaista ilmoitti kiusallisimpien alkuvaiheen oireiden (nokturia, virtsaamistiheys, heikentynyt virtsasuihku, äkillinen virtsaamistarve, jälkitiputtelu ja rakon epätäydellinen tyhjentyminen) helpottuneen, kun arviointiperustana käytettiin miehille suunnattua ICS-kyselyä.

Makuuasennon verenpaineen merkittävää laskua ei todettu missään silodosiinilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa.

Silodosiini 8 mg:lla ja 24 mg:lla kerran vuorokaudessa otettuna ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta EKG:n johtumisaikoihin tai sydämen repolarisaatioon lumelääkkeeseen verrattuna.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Urorec-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien BPH:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Silodosiinin ja sen päämetaboliittien farmakokinetiikkaa on arvioitu aikuisilla miehillä, joilla on tai ei ole BPH:ta, 0,1-48 mg/vrk annosalueella kerta-annon ja toistuvanannon jälkeen. Silodosiinin farmakokinetiikka on lineaarinen koko tällä annosalueella.

Altistuminen päämetaboliitille plasmassa, silodosiiniglukuronidille (KMD-3213G), vakaassa tilassa on noin 3-kertainen kanta-aineeseen verrattuna. Silodosiini saavuttavat vakaan tilan 3 hoitovuorokauden ja sen glukuronidi 5 hoitovuorokauden jälkeen.

Imeytyminen

Suun kautta annettuna silodosiini imeytyy hyvin, ja imeytyminen on verrannollista annokseen. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 32 %.

Caco-2-soluilla suoritettussa *in vitro*-tutkimuksessa todettiin, että silodosiini on P-glykoproteiinin substraatti.

Ruoka vähentää C_{max} -arvoa noin 30 %:lla, lisää t_{max} -arvoa noin 1 tunnilla ja vaikuttaa vain vähän AUC-arvoon.

Terveillä, kohdealueen ikäisillä miehillä (n=16, keskimääräinen ikä 55±8 vuotta) saatiin seuraavat farmakokineettiset arvot, kun heille annettiin 8 mg suun kautta kerran vuorokaudessa heti aamiaisen jälkeen 7 vuorokauden ajan: C_{max} 87±51 ng/ml (SD), t_{max} 2,5 tuntia (vaihteluväli 1,0-3,0), AUC 433±286 ng•h/ml.

Jakautuminen

Silodosiinin jakautumistilavuus on 0,81 l/kg ja 96,6 % sitoutuu plasman proteiineihin. Se ei jakaudu verisoluihin.

Silodosiiniglukuronidista 91 % sitoutuu proteiineihin.

Biotransformaatio

Silodosiini metaboloituu laajalti glukuronidaation (UGT2B7), alkoholi- ja aldehydidehydrogenaasin sekä oksidatiivisten reittien, pääasiassa CYP3A4:n, kautta. Plasman päämetaboliitin, silodosiinin glukuronidikonjugaatin (KMD-3213G), jonka on todettu olevan aktiivinen *in vitro*, puoliintumisaika on pidentynyt (noin 24 tuntia), ja sen pitoisuus plasmassa saavuttaa noin neljä kertaa silodosiinin vastaavaa arvoa korkeamman arvon. *In vitro*-tiedot osoittavat, että silodosiinilla ei ole kykyä inhiboida tai indusoida sytokromi P450 -entsyymijärjestelmiä.

Eliminaatio

Kun ¹⁴C-merkittyä silodosiinia annettiin suun kautta, radioaktiivisuuden palautuminen 7 vuorokauden kuluttua oli noin 33,5 % virtsassa ja 54,9 % ulosteessa. Silodosiinin puhdistuma elimistössä oli noin 0,28 l/h/kg. Silodosiini erittyy pääasiassa metaboliitteina, hyvin pieni määrä muuttumatonta lääkettä palautuu virtsassa. Kanta-aineen terminaalinen puoliintumisaika on noin 11 tuntia ja sen glukuronidin noin 18 tuntia.

Erityisryhmät

Vanhukset

Altistuminen silodosiinille ja sen päämetaboliiteille ei muutu merkittävästi iän myötä, ei myöskään yli 75-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Silodosiinia ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa silodosiinin farmakokinetiikka ei muuttunut yhdeksällä potilaalla, jotka sairastivat kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pisteet 7-9) yhdeksään terveeseen henkilöön verrattuna. Tästä tutkimuksesta saatuja tuloksia on tulkittava varovaisesti, koska tutkimukseen otetuilla potilailla oli normaalia aineenvaihduntaa osoittavat normaalit biokemialliset arvot ja heidät luokiteltiin potilaiksi, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta askiteksen ja hepaattisen enkefalopatian perusteella.

Silodosiinin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa altistuminen silodosiinille (sitoutumaton) lievää (n=8) ja kohtalaista (n=8) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla johti keskimäärin C_{max} -arvon (1,6-kertaiseksi) ja AUC-arvon (1,7-kertaiseksi) lisääntymiseen verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia (n=8). Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (n=5) altistuminen lisääntyi 2,2-kertaiseksi C_{max} -arvon ja 3,7-kertaiseksi AUC-arvon suhteen. Myös altistuminen päämetaboliiteille, silodosiiniglukuronidille ja KMD-3293:lle, lisääntyi.

Plasmatason seuranta vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa osoitti, että silodosiinin kokonaistasot eivät muuttuneet 4 hoitoviikon jälkeen lievää vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (n=70) verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaalia (n=155), mitä vastoin tasot keskimäärin kaksinkertaistuivat kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (n=7).

Kaikkiin kliinisiin tutkimuksiin otettujen potilaiden turvallisuustietojen tarkastelussa ei saatu viitteitä siitä, että munuaisten lievä vajaatoiminta (n=487) olisi lisäturvallisuusriski silodosiinihoidon aikana (kuten huimauksen tai ortostaattisen hypotension lisääntyminen) verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaalia (n=955). Tämän vuoksi annoksen sovittaminen ei ole tarpeen lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (n=35) sairastavista potilaista on vain vähän kokemusta, suositellaan pienempää aloitusannosta 4 mg. Urorec-valmisteen antoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, karsinogeenisuutta, mutageenisuutta ja teratogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haittoja on koe-eläimissä (jyrsijöiden kilpirauhasessa) todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Urosrotilla hedelmällisyyden havaittiin vähenevän altistumisista, jotka olivat noin kaksi kertaa suositellusta ihmisen enimmäisannoksesta aiheutuvaa altistumista korkeampia. Havaittu vaikutus oli korjautuva.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Tärkkelys, esihyytelöity (maissi)

Mannitoli (E421)

Magnesiumstearaatti

Natriumlaurylisulfaatti

Kapselin kuori

Gelatiini

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kapselit toimitetaan PVC/PVDC/alumiinikalvoläpipainopakkauksissa, jotka on pakattu kartonkilaatikoihin.

Pakkaukset sisältävät 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Recordati Ireland Ltd.

Raheens East

Ringaskiddy Co. Cork

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29/01/2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18/09/2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via M. Civitali 1
20148 Milan
Italia

LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI
Parc Mécatronic
03410 Saint Victor
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kaikkien niiden EU-maiden silmäkirurgit, joissa silodosiinia myydään, saavat seuraavat tiedot:

- suora terveydenhuollon ammattilaisten tiedote silodosiinin liittymisestä IFIS-oireyhtymään (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*) ja kaksi kirjallisuusviitettä, jotka mainittiin tiedotetekstissä (myynnin aloituksen yhteydessä);

- vuokaavio, joka kuvaa harmaakaihileikkaukseen tulevien potilaiden hallintaa (myynnin aloituksen yhteydessä ja myynnin aloittamisen jälkeen);
- koulutusohjelma IFIS-oireyhtymän ennaltaehkäisystä ja hallinnasta (myynnin aloituksen yhteydessä ja myynnin aloittamisen jälkeen), joka kattaa seuraavat aiheet:
 1. kliinisesti merkittävät kirjallisuusviitteet IFIS-oireyhtymän ennaltaehkäisemisestä ja hallitsemisesta;
 2. preoperatiivinen arvio: silmäkirurgien ja oftalmologiatiimien on määritettävä, saavatko harmaakaihileikkaukseen tulevat potilaat silodosiinia tai ovatko he saaneet silodosiinia, jotta he voivat varmistaa IFIS-oireyhtymän leikkauksenaikaisessa hallinnassa tarvittavien toimenpiteiden olemassaolon.
 3. suositus kirurgeille ja oftalmologiatiimeille: adrenergisiä α_1 -reseptoreita salpaavan lääkityksen keskeytystä kaksi viikkoa ennen harmaakaihileikkausta on suositeltu, mutta hoidon keskeyttämisen hyötyjä ja keskeyttämisen kestoja ennen harmaakaihileikkausta ei ole vielä määritetty.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Urorec 4 mg kovat kapselit

Silodosiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 4 mg silodosiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
10 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia
30 kovaa kapselia
50 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia
100 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Urorec 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteon

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PVC/PVDC/alumiinikalvoläpipainopakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Urorec 4 mg kovat kapselit

Silodosiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Recordati Ireland Ltd.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Urorec 8 mg kovat kapselit

Silodosiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 8 mg silodosiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kovaa kapselia
10 kovaa kapselia
20 kovaa kapselia
30 kovaa kapselia
50 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia
100 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Urorec 8 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteon

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PVC/PVDC/alumiinikalvoläpipainopakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Urorec 8 mg kovat kapselit

Silodosiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Recordati Ireland Ltd.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Urorec 8 mg kovat kapselit
Urorec 4 mg kovat kapselit
Silodosiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Urorec on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Urorecia
3. Miten Urorecia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Urorecin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Urorec on ja mihin sitä käytetään

Mitä Urorec on

Urorec kuuluu adrenergisten alfa_{1A}-reseptorisaippaajien lääkeryhmään. Urorec vaikuttaa selektiivisesti eturauhasessa, virtsarakossa ja virtsaputkessa sijaitseviin reseptoreihin. Estämällä näiden reseptorien toiminnan se aiheuttaa sileän lihaksen rentoutumisen näissä kudoksissa. Tämä helpottaa virtsaamista ja lievittää oireita.

Mihin Urorecia käytetään

Urorecia käytetään aikuisilla miehillä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvien virtsaamisoireiden hoitoon, kuten:

- vaikeus aloittaa virtsaaminen
- virtsarakon vajaan tyhjenemisen tunne
- tihentynyt virtsaamistarve, myös öisin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Urorecia

Älä ota Urorecia

jos olet allerginen silodosiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Urorecia.

- Jos sinulle suunnitellaan silmäleikkausta mykiön sameuden vuoksi (**harmaakaihileikkaus**), on tärkeää, että kerrot välittömästi silmälääkärille, että käytät tai olet aiemmin käyttänyt Urorecia.

Tämä johtuu siitä, että joillakin tämänkaltaisilla lääkkeillä hoidetuilla potilailla on havaittu värikalvon (silmän väriäinen ympyränmuotoinen osa) lihasjänteyden menetys tämänkaltaisen leikkauksen aikana. Silmälääkäri huomioi asianmukaiset varotoimenpiteet käytettävän lääkkeen ja leikkaustekniikan suhteen. Kysy lääkäriltä, tulisiko sinun siirtää tai tilapäisesti keskeyttää Urorecin ottaminen harmaakaihileikkauksen ajaksi.

- Jos olet ikinä pyörtnyt tai tuntenut huimausta noustessasi nopeasti seisomaan, kerro siitä lääkärille ennen Urorecin ottamista.
Urorecia otettaessa saattaa esiintyä **huimausta** noustessa seisomaan ja joskus **pyörtymistä**, erityisesti hoidon alussa tai jos otat muita lääkkeitä, jotka alentavat verenpainetta. Jos näin tapahtuu, asetu heti istumaan tai makuulle, kunnes oireet ovat hävinneet, ja ilmoita lääkärille mahdollisimman pian (ks. myös kohta ”Ajaminen ja koneiden käyttö”).
- Jos sinulla on **vaikeita maksan toimintahäiriöitä**, sinun ei tule ottaa Urorecia, sillä sitä ei ole tutkittu tässä sairaudessa.
- Jos sinulla on **munuaisten toimintahäiriö**, kysy lääkäriltä neuvoa.
Jos sinulla on kohtalainen munuaisten toimintahäiriö, lääkäri aloittaa Urorec-hoidon varovaisuutta noudattaen ja mahdollisesti pienemmällä annoksella (ks. kohta 3 ”Annos”).
Jos sinulla on vakava munuaisten toimintahäiriö, sinun ei tule ottaa Urorecia.
- Koska eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun ja eturauhassyövän oireet saattavat olla samat, lääkäri tutkii ennen Urorec-hoidon aloittamista, sairastatko eturauhassyöpää. Urorec ei hoida eturauhassyöpää.
- Urorec-hoito saattaa johtaa poikkeavaan siemensyöksyyn (sukupuolilyhdynnän aikana purkautuvan siemennesteen määrän vähenemiseen), mikä saattaa tilapäisesti vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Tämä vaikutus häviää Urorec-hoidon lopettamisen jälkeen. Kerro lääkärille, jos suunnittelet lasten hankkimista.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkevalmistetta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, sillä käyttöä tämän ikäryhmän lääkkeenä ei ole hyväksytty.

Muut lääkevalmisteet ja Urorec

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti, jos otat:

- **verenpainetta madaltavia lääkkeitä** (erityisesti alfa₁-salpaajiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten pratsosiini tai doksatsosiini), sillä on olemassa mahdollinen riski, että näiden lääkkeiden vaikutus lisääntyy Urorecia otettaessa.
- **sienilääkkeitä** (kuten ketokonatsoli tai itrakonatsoli), **HIV-infektion/AIDS:n hoitoon käytettyjä lääkkeitä** (kuten ritonaviiri) tai **elimensiirtojen jälkeen hylkimisreaktioiden ehkäisyyn käytettyjä lääkkeitä** (kuten syklosporiini), sillä nämä lääkkeet voivat lisätä veren Urorec-pitoisuutta.
- **erektion saamiseen ja ylläpitämiseen liittyvien ongelmien hoitoon käytettyjä lääkkeitä** (kuten sildenafili ja tadalafili), sillä samanaikainen käyttö Urorecin kanssa saattaa johtaa verenpaineen hienoiseen laskuun.
- **epilepsialääkkeitä tai rifampisiinia** (tuberkuloosin hoitoon käytetty lääke), sillä Urorecin vaikutus saattaa heikentää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet pyörtymistä, huimausta, väsymystä tai jos näkösi on sumentunut.

3. Miten Urorecia otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi Urorec 8 mg -kapseli vuorokaudessa suun kautta otettuna.

Ota kapseli aina ruoan kanssa mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä halkaise äläkä pureskele kapselia, vaan niele se kokonaisuutena mieluiten vesilasillisen kera.

Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriö

Jos sinulla on kohtalainen munuaisten toimintahäiriö, lääkäri saattaa määrätä erilaisen annoksen. Tätä tarkoitusta varten käytettävissä on Urorec 4 mg kovia kapseleita.

Jos otat enemmän Urorecia kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut useamman kuin yhden kapselin, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian. Jos tunnet huimausta tai heikotusta, kerro välittömästi lääkärille.

Jos unohtat ottaa Urorecia

Voit ottaa kapselin myöhemmin samana päivänä, jos olet unohtanut ottaa sen aiemmin. Jos seuraavan annoksen aika on lähellä, älä ota unohtamaasi annosta. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kapselin.

Jos lopetat Urorecin otton

Jos lopetat hoidon, oireet saattavat ilmaantua uudelleen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista allergisista reaktioista: kasvojen tai nielun turvotus, hengitysvaikeudet, pyöräyttävä olo, kutiava iho tai paukammat, sillä näiden oireiden seuraukset voivat olla vakavat.

Huimausta, mukaan lukien huimaus noustessa seisomaan, ja joskus **pyörtymistä**, saattaa esiintyä. Jos tunnet heikotusta tai huimausta, asetu heti istumaan tai makuulle, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos huimausta noustessa seisomaan tai pyörtymistä esiintyy, ilmoita lääkärille mahdollisimman pian.

Urorec saattaa aiheuttaa komplikaatioita **harmaakaihileikkauksen** aikana (mykiön sameuden vuoksi suoritettava silmäleikkaus, ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

On tärkeää, että ilmoitat välittömästi silmälääkärille, jos käytät tai olet aiemmin käyttänyt Urorecia.

Mahdolliset haittavaikutukset luetteloidaan alla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- Poikkeava siemensyöksy (sukupuolilyhdynnän aikana purkautuu vähemmän tai vain huomaamaton määrä siemennestettä; ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”)

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Huimaus, mukaan lukien huimaus noustessa seisomaan (ks. myös edellä tässä kohdassa)
- Nuha tai tukkoinen nenä
- Ripuli

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- Seksuaalivietin heikkeneminen
- Pahoinvointi
- Suun kuivuminen
- Vaikeuksia saavuttaa tai ylläpitää erektio
- Nopeampi syke
- Ihoon vaikuttavat allergiset reaktiot, kuten ihottuma, kutina, nokkosihottuma ja lääkkeen aiheuttama ihottuma
- Epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset
- Alhainen verenpaine

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)

- Nopea tai epäsäännöllinen syke (sydämentykytykset)
- Pyörtyminen / tajuttomuus

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta)

- Muut allergiset reaktiot, joihin liittyy kasvojen tai nielun turvotus

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Velto pupilli harmaakaihileikkauksen aikana (ks. myös edellä tässä kohdassa)

Jos lääke vaikuttaa mielestäsi sukupuolielämäsi, kerro asiasta lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Urorecin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim.”/”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä, kuten vaurioita tai merkkejä väärinkäytöstä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Urorec sisältää

Urorec 8 mg

Vaikuttava aine on silodosiini. Yksi kapseli sisältää 8 mg silodosiinia.

Muut aineet ovat esihyytelöity maissitärkkelys, mannitoli (E421), magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti, gelatiini, titaanidioksidi (E171).

Urorec 4 mg

Vaikuttava aine on silodosiini. Yksi kapseli sisältää 4 mg silodosiinia.

Muut aineet ovat esihyytelöity maissitärkkelys, mannitoli (E421), magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti, gelatiini, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Urorec 8 mg -kapselit ovat valkoisia, läpikuultamattomia, kovia gelatiinikapseleita.

Urorec 4 mg -kapselit ovat keltaisia, läpikuultamattomia, kovia gelatiinikapseleita.

Urorec-pakkaukset sisältävät 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlanti

Valmistaja

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Milan
Italia

LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI

Parc Mécatronic
03410 Saint Victor
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

PharmaSwiss UAB
Tel: + 370 5 2790762

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: + 359 2 895 21 10

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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
Haemo Pharma GmbH
Tel: + 43 2689 31160

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.