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} ≥50 bis ≤80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{KR} ≥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 Silo-

dosin 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 (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥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.

Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Immunsystems					
				Allergische Reaktionen wie Schwellungen im Gesicht, geschwollene Zunge oder pharyngeales Ödem[1]	
Psychiatrische Erkrankungen					
		Verminderte Libido			
Erkrankungen des Nervensystems					
	Schwindel		Synkope Verlust des Bewusstseins[1]		
Herzerkrankungen					
		Tachykardie[1]	Palpitationen[1]		
Gefäßerkrankungen					
	Orthostatische Hypotonie	Hypotonie[1]			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Nasen-verstopfung				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	Diarrhö	Übelkeit Mundtrockenheit			
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Abnormale Testergebnisse zu Leberfunktionswerten[1]			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
		Hautausschlag[1] Pruritus[1] Urtikaria[1] Arzneimittel-exanthem[1]			
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse					
Ejakulations-störung, einschließlich retrograde Ejakulation Anejakulation		Erektile Dysfunktion			

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
					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 prostatischen 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 Kontraktilität 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 α_{1A}: α_{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±5,8, n=90; p=0,0018; Silodosin 4 mg: -5,7±5,5, n=88; p=0,0355; Placebo: -4,0±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	Veränderung gegenüber	Unterschied (95%-KI) versus	Veränderung gegenüber	Unterschied (95%-KI)	Veränderung gegenüber	Unterschied (95%-KI)

			(±SD)	Studien-beginn	Placebo	Studien-beginn	versus Placebo	Studien-beginn	versus Placebo
US-1	Silodosin	233	22±5	-6,5	-2,8*	-2,3	-0,9*	-4,2	-1,9*
	Placebo	228	21±5	-3,6	(-3,9; -1,7)	-1,4	(-1,4; -0,4)	-2,2	(-2,6; -1,2)
US-2	Silodosin	233	21±5	-6,3	-2,9*	-2,4	-1,0*	-3,9	-1,8*
	Placebo	229	21±5	-3,4	(-4,0; -1,8)	-1,3	(-1,5; -0,6)	-2,1	(-2,5; -1,1)
Europa	Silodosin								
	Tamsulosin	371	19±4	-7,0	-2,3*	-2,5	-0,7°	-4,5	-1,7*
	Placebo				(-3,2; -1,4)		(-1,1; -0,2)		(-2,2; -1,1)
		376	19±4	-6,7	-2,0*	-2,4	-0,6°	-4,2	-1,4*
					(-2,9; -1,1)		(-1,1; -0,2)		(-2,0; -0,8)
		185	19±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 ^{14}C-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 H_2O (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
EU/1/09/608/001-007

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
29. Jänner 2010 / 18. September 2014

10. Stand der Information
Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.