

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Urorec 8 mg cápsulas

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula contém 8 mg de silodosina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula.

Cápsula de gelatina dura, opaca, branca, tamanho 0.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento dos sinais e sintomas da hiperplasia benigna da próstata (HBP) em homens adultos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose recomendada é uma cápsula de Urorec 8 mg por dia. Em populações especiais de doentes é recomendada uma cápsula de Urorec 4 mg por dia (ver abaixo).

#### *Idosos*

Não são necessários ajustes posológicos em pessoas idosas (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro ( $CL_{CR} \geq 50$  a  $\leq 80$  ml/min).

Recomenda-se uma dose inicial de 4 mg uma vez por dia, em doentes com compromisso renal moderado ( $CL_{CR} \geq 30$  a  $< 50$  ml/min), que pode ser aumentada para 8 mg uma vez por dia, após uma semana de tratamento, dependendo da resposta de cada doente em particular. Não é recomendada a utilização em doentes com compromisso renal grave ( $CL_{CR} < 30$  ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderada.

Como não existem dados disponíveis, não é recomendada a utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de Urorec na população pediátrica na indicação.

## Modo de administração

Via oral.

A cápsula deve ser sempre tomada com alimentos, de preferência à mesma hora todos os dias. A cápsula não deve ser aberta nem mastigada mas engolida inteira, de preferência com um copo com água.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS*)

A IFIS (uma variante da síndrome da pupila pequena) foi observada durante a cirurgia às cataratas em alguns doentes em tratamento ou previamente tratados com bloqueadores  $\alpha_1$ . A IFIS pode causar um aumento das complicações relacionadas com o procedimento durante a operação.

O início da terapêutica com silodosina não é recomendado em doentes para os quais está programada cirurgia às cataratas. Recomenda-se a interrupção do tratamento com um bloqueador  $\alpha_1$  1 a 2 semanas antes da cirurgia às cataratas, no entanto, o benefício e duração da suspensão da terapêutica antes da cirurgia às cataratas ainda não foram estabelecidos.

Durante a avaliação pré-operatória, os oftalmologistas e as equipas de oftalmologia devem considerar se os doentes programados para cirurgia às cataratas estão a ser ou foram tratados com silodosina, de modo a garantir que serão tomadas as medidas apropriadas para controlar a IFIS durante a cirurgia.

#### Efeitos ortostáticos

A incidência de efeitos ortostáticos com silodosina é muito baixa. No entanto, em alguns doentes em particular, pode ocorrer uma diminuição da tensão arterial, conduzindo a casos raros de síncope. Aos primeiros sinais de hipotensão ortostática (como, por exemplo, tonturas posturais), o doente deve sentar-se ou deitar-se até os sintomas terem desaparecido. O tratamento com silodosina não é recomendado em doentes com hipotensão ortostática.

#### Compromisso renal

Não é recomendada a utilização de silodosina em doentes com compromisso renal grave ( $CL_{CR} < 30$  ml/min) (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Compromisso hepático

Como não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave, não é recomendada a utilização de silodosina nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Carcinoma da próstata

Como a HBP e o carcinoma da próstata podem apresentar os mesmos sintomas e coexistir, os doentes que se suspeita terem uma HBP devem ser examinados antes do início da terapêutica com silodosina para excluir a presença de carcinoma da próstata. O toque retal e, quando necessário, a determinação do antígeno específico da próstata (PSA - *Prostate Specific Antigen*) devem ser efetuados antes do tratamento e, depois deste, em intervalos regulares.

O tratamento com silodosina causa uma diminuição da quantidade de sémen libertada durante o orgasmo que pode afetar temporariamente a fertilidade masculina. Este efeito desaparece após a interrupção de silodosina (ver secção 4.8).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A silodosina é extensamente metabolizada, principalmente através da CYP3A4, da álcool-desidrogenase e da UGT2B7. A silodosina também é um substrato da glicoproteína P. As substâncias que inibem (tais como cetoconazol, itraconazol, ritonavir ou ciclosporina) ou induzem (tais como rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína) estas enzimas e transportadores podem afetar as concentrações plasmáticas de silodosina e do seu metabolito ativo.

##### Bloqueadores alfa

Não existe informação suficiente sobre a utilização segura de silodosina em associação com outros antagonistas dos recetores  $\alpha$ -adrenérgicos. Por conseguinte, não é recomendada a utilização concomitante de outros antagonistas dos recetores  $\alpha$ -adrenérgicos.

##### Inibidores da CYP3A4

Num estudo de interação, observou-se um aumento 3,7 vezes superior das concentrações plasmáticas máximas de silodosina e um aumento 3,1 vezes superior da exposição à silodosina (isto é, AUC) com a administração simultânea de um inibidor potente da CYP3A4 (cetoconazol 400 mg). Não é recomendada a utilização concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 (tais como cetoconazol, itraconazol, ritonavir ou ciclosporina).

Quando a silodosina foi administrada em concomitância com um inibidor da CYP3A4 de potência moderada como o diltiazem, observou-se um aumento da AUC de aproximadamente 30%, mas a  $C_{max}$  e a semivida não foram afetadas. Esta alteração não é clinicamente relevante, não sendo necessários ajustes posológicos.

##### Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5)

Observaram-se interações farmacodinâmicas mínimas entre silodosina e as doses máximas de sildenafil ou tadalafil. Num estudo controlado com placebo em 24 indivíduos com idade entre os 45 e 78 anos medicados com silodosina, a administração concomitante de sildenafil 100 mg ou de tadalafil 20 mg não induziu diminuições médias clinicamente significativas da tensão arterial sistólica ou diastólica, avaliadas por testes ortostáticos (em pé *versus* supinação). Nos indivíduos com mais de 65 anos, as diminuições médias em diversos pontos de tempo variaram entre 5 e 15 mmHg (sistólica) e 0 e 10 mmHg (diastólica). Testes ortostáticos positivos foram apenas ligeiramente mais frequentes durante a administração concomitante; contudo, não ocorreu ortostase sintomática nem tonturas. Os doentes a tomar inibidores da PDE-5 concomitantemente com silodosina devem ser monitorizados para deteção de possíveis reações adversas.

##### Anti hipertensores

No programa de estudos clínicos, muitos doentes estavam a ser medicados concomitantemente com terapêutica anti hipertensora (principalmente com agentes com ação no sistema renina-angiotensina, bloqueadores beta, antagonistas do cálcio e diuréticos) sem terem um aumento da incidência de hipotensão ortostática. No entanto, devem tomar-se precauções quando se inicia a utilização concomitante com anti hipertensores e os doentes devem ser monitorizados para deteção de possíveis reações adversas.

##### Digoxina

Os níveis da digoxina no estado estacionário, um substrato da glicoproteína P, não foram significativamente afetados pela administração concomitante com silodosina na dose de 8 mg uma vez por dia. Não são necessários ajustes posológicos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez e amamentação

Não é aplicável porque silodosina destina-se apenas a doentes do sexo masculino.

### Fertilidade

Em estudos clínicos, observou-se a ocorrência de ejaculação com diminuição ou ausência de sémen durante o tratamento com silodosina (ver secção 4.8), devido às propriedades farmacodinâmicas da silodosina. Antes do início do tratamento, o doente deve ser informado de que este efeito pode ocorrer, afetando temporariamente a fertilidade masculina.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Urorec sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Contudo, os doentes devem ser informados sobre a possível ocorrência de sintomas relacionados com hipotensão postural (tais como tonturas) e devem ser advertidos sobre a condução e utilização de máquinas até saberem como são afetados por silodosina.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A segurança de silodosina foi avaliada em quatro estudos clínicos controlados, em dupla ocultação, de Fase II-III (envolvendo 931 doentes medicados com silodosina na dose de 8 mg uma vez por dia e 733 doentes medicados com placebo) e em dois estudos abertos, de fase de prolongamento, a longo prazo. No total, 1.581 doentes receberam silodosina numa dose de 8 mg uma vez por dia, incluindo 961 doentes expostos durante pelo menos 6 meses e 384 doentes expostos durante um ano.

As reações adversas mais frequentes notificadas com silodosina em estudos clínicos controlados com placebo e durante a utilização prolongada foram as deficiências na ejaculação tais como a ejaculação retrógrada e anejaculação (volume reduzido ou ausência de esperma), com uma frequência de 23%. Esta reação pode afetar temporariamente a fertilidade masculina. É reversível alguns dias após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

##### Lista tabelada de reações adversas

No quadro abaixo, as reações adversas notificadas em todos os estudos clínicos e na experiência pós-comercialização a nível mundial para as quais existe uma relação causal aceitável estão indicadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequência da MedDRA: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas observadas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Muito raras</i>	<i>Desconhecidos</i>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>					Reações de tipo alérgico incluindo edema facial, edema da língua e edema faríngeo <sup>1</sup>	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>			Diminuição da libido			

	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Muito raras</i>	<i>Desconhecidos</i>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Tonturas		Síncope Perda de consciência <sup>1</sup>		
<i>Cardiopatias</i>			Taquicardia <sup>1</sup>	Palpitações <sup>1</sup>		
<i>Vasculopatias</i>		Hipotensão ortostática	Hipotensão <sup>1</sup>			
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Congestão nasal				
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Diarreia	Náuseas Boca seca			
<i>Doenças hepatobiliares</i>			Testes de função hepática anormais <sup>1</sup>			
<i>Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>			Erupção cutânea <sup>1</sup> , Prurido <sup>1</sup> Urticária <sup>1</sup> Erupção medicamentosa <sup>1</sup>			
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Deficiências na ejaculação incluindo, ejaculação retrógrada Anejaculação		Disfunção erétil			
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>						Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

<sup>1</sup> – reações adversas provenientes de notificações espontâneas na experiência pós-comercialização a nível mundial (frequências calculadas com base em acontecimentos notificados em ensaios clínicos de fases I-IV e em estudos não intervencionais).

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Hipotensão ortostática*

A incidência de hipotensão ortostática em estudos clínicos controlados com placebo foi de 1,2% com silodosina e de 1,0% com placebo. A hipotensão ortostática pode ocasionalmente conduzir a síncope (ver secção 4.4).

##### *Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS)*

A IFIS foi notificada durante a cirurgia às cataratas (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

A silodosina foi avaliada em doses até 48 mg/dia em indivíduos saudáveis do sexo masculino. A reação adversa limitante da dose foi a hipotensão postural. Se a ingestão for recente, pode considerar-se a indução do vômito ou uma lavagem gástrica. Se uma sobredosagem de silodosina causar hipotensão aguda, tem de ser assegurado suporte cardiovascular. É improvável que a diálise proporcione um benefício significativo dado que a silodosina tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (96,6%).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Urológicos, antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa, Código ATC: G04CA04.

#### Mecanismo de ação

A silodosina é altamente seletiva para os recetores adrenérgicos  $\alpha_{1A}$  que estão localizados principalmente na próstata humana, base da bexiga, colo da bexiga, cápsula prostática e uretra prostática. O bloqueio destes recetores adrenérgicos  $\alpha_{1A}$  causa o relaxamento do músculo liso destes tecidos, diminuindo assim a resistência a nível do trato de saída da bexiga sem afetar a contractilidade do músculo liso do detrusor. Deste modo produz uma melhoria dos sintomas de armazenamento (irritativos) e esvaziamento (obstrutivos) [sintomas do trato urinário inferior ou LUTS (*lower urinary tract symptoms*)] associados à hiperplasia benigna da próstata.

A silodosina tem uma afinidade substancialmente menor para os recetores adrenérgicos  $\alpha_{1B}$  que estão principalmente localizados no sistema cardiovascular. Demonstrou-se *in vitro* que a razão de ligação  $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$  da silodosina (162:1) é extremamente elevada.

#### Eficácia e segurança clínicas

Num estudo clínico de Fase II para determinação de doses, controlado com placebo, em dupla ocultação, com silodosina nas doses de 4 mg ou de 8 mg uma vez por dia, observou-se uma melhoria maior na escala do índice de sintomas da Associação Urológica Americana (AUA - *American Urologic Association*) com 8 mg de silodosina ( $-6,8 \pm 5,8$ ,  $n=90$ ;  $p=0,0018$ ) e com 4 mg de silodosina ( $-5,7 \pm 5,5$ ,  $n=88$ ;  $p=0,0355$ ) em comparação com o placebo ( $-4,0 \pm 5,5$ ,  $n=83$ ).

Mais de 800 doentes com sintomas moderados a graves de HBP (Escala Internacional de Sintomas da Próstata - *International Prostate Symptom Score*, IPSS, valor inicial  $\geq 13$ )

receberam 8 mg de silodosina uma vez por dia em dois estudos clínicos de Fase III controlados com placebo, realizados nos Estados Unidos, e num estudo clínico controlado com tratamento ativo e com placebo realizado na Europa. Em todos os estudos, os doentes que não responderam ao placebo durante a fase de pré-inclusão com placebo por 4 semanas foram aleatorizados para receber o tratamento do estudo. Em todos os estudos, os doentes tratados com silodosina apresentaram uma maior diminuição dos sintomas de armazenamento (irritativos) e de esvaziamento (obstrutivos) da HBP em comparação com o placebo, como avaliado após 12 semanas de tratamento. Indicam-se a seguir os dados observados nas populações de Intenção-de-tratar de cada estudo.

Estudo	Braço de tratamento	N.º de doentes	Classificação total da IPSS			Sintomas irritativos pela IPSS		Sintomas obstrutivos pela IPSS	
			Valor inicial (±DP)	Alteração em relação ao início	Diferença (IC 95%) vs placebo	Alteração em relação ao início	Diferença (IC 95%) vs placebo	Alteração em relação ao início	Diferença (IC 95%) vs placebo
US-1	Silodosina	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	Silodosina	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	Silodosina	371	19±4	-7,0	-2,3*	-2,5	-0,7°	-4,5	-1,7*
	Tansulosina	376	19±4	-6,7	-2,0*	-2,4	-0,6°	-4,2	-1,4*
	Placebo	185	19±4	-4,7	(-2,9; -1,1)	-1,8	(-1,1; -0,2)	-2,9	(-2,0; -0,8)

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

No estudo clínico controlado com o tratamento ativo realizado na Europa, demonstrou-se que a silodosina na dose de 8 mg uma vez por dia não foi inferior à tansulosina na dose de 0,4 mg uma vez por dia: a diferença ajustada das médias (IC 95%) na Classificação Total da IPSS entre tratamentos na população segundo o protocolo foi de 0,4 (-0,4 a 1,1). A taxa de respondedores (isto é, melhoria da classificação total da IPSS em pelo menos 25%) foi significativamente mais elevada nos grupos da silodosina (68%) e da tansulosina (65%) em comparação com o placebo (53%).

Na fase aberta de prolongamento a longo prazo destes estudos controlados, na qual os doentes receberam silodosina durante um período até 1 ano, a melhoria de sintomas induzida pela silodosina na semana 12 do tratamento manteve-se ao longo de 1 ano.

Num ensaio clínico de fase IV conduzido na Europa com uma classificação total de IPSS inicial média de 18,9 pontos, 77,1% responderam à silodosina (avaliada através da alteração na classificação total da IPSS inicial de pelo menos 25%). Cerca de metade dos doentes notificaram uma melhoria dos sintomas mais incómodos relatados no início do estudo (ou seja, noctúria, frequência, diminuição do jato, urgência, gotejamento terminal e esvaziamento incompleto), avaliada pelo questionário ICS-male.

Não se observou uma diminuição significativa da tensão arterial em supinação em todos os estudos clínicos realizados com silodosina.

A silodosina em doses diárias de 8 mg e de 24 mg não teve efeitos estatisticamente significativos nos intervalos do eletrocardiograma (ECG) ou na repolarização cardíaca em relação ao placebo.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Urorec em todos os subgrupos da população pediátrica em HBP (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da silodosina e dos seus principais metabolitos foi avaliada em indivíduos adultos do sexo masculino com e sem HBP, após administrações únicas e múltiplas com intervalos de doses entre 0,1 mg e 48 mg por dia. A farmacocinética da silodosina é linear em todo este intervalo de doses.

A exposição ao principal metabolito no plasma, glucuronido de silodosina (KMD-3213G), no estado estacionário, é cerca de 3 vezes a exposição à substância parental. A silodosina e o seu glucuronido atingem o estado de equilíbrio respetivamente após 3 dias e 5 dias de tratamento.

#### Absorção

A silodosina administrada por via oral é bem absorvida e a absorção é proporcional à dose. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente de 32%.

Um estudo *in vitro* com células Caco-2 demonstrou que a silodosina é um substrato da glicoproteína P.

Os alimentos diminuem a  $C_{max}$  em aproximadamente 30%, aumentam o  $t_{max}$  em aproximadamente 1 hora e têm pouco efeito na AUC.

Em indivíduos saudáveis do sexo masculino com idades no intervalo alvo (n=16, idade média  $55 \pm 8$  anos), após administração oral de 8 mg uma vez por dia imediatamente depois do pequeno-almoço, durante 7 dias foram obtidos os seguintes parâmetros farmacocinéticos:  $C_{max}$   $87 \pm 51$  ng/ml (DP),  $t_{max}$  2,5 horas (intervalo: 1,0-3,0), AUC  $433 \pm 286$  ng • h/ml.

#### Distribuição

A silodosina tem um volume de distribuição de 0,81 l/kg e a sua ligação às proteínas plasmáticas é de 96,6%. Não se distribui nas células sanguíneas.

A ligação às proteínas do glucuronido de silodosina é de 91%.

#### Biotransformação

A silodosina sofre uma metabolização extensa através das vias de glucuronidação (UGT2B7), da álcool-desidrogenase, da aldeído-desidrogenase e da via oxidativa, principalmente da CYP3A4. Demonstrou-se que o principal metabolito no plasma, o conjugado glucuronido da silodosina (KMD-3213G), é ativo *in vitro*, tem uma semivida prolongada (aproximadamente 24 horas) e atinge concentrações plasmáticas aproximadamente quatro vezes mais elevadas do que as da silodosina. Dados *in vitro* indicam que a silodosina não tem potencial para inibir ou induzir os sistemas enzimáticos do citocromo P450.

#### Eliminação

Após administração oral de silodosina marcada com  $^{14}C$ , a recuperação da radioatividade após 7 dias foi aproximadamente de 33,5% na urina e de 54,9% nas fezes. A depuração corporal de silodosina foi aproximadamente de 0,28 l/h/kg. A silodosina é excretada principalmente sob a forma de metabolitos, sendo recuperadas na urina quantidades muito pequenas do fármaco inalterado. A semivida de eliminação do fármaco parental e do seu glucuronido é de aproximadamente 11 horas e de 18 horas, respetivamente.



## Populações especiais

### *Idosos*

A exposição à silodosina e aos seus principais metabolitos não se altera significativamente com a idade, mesmo em doentes com idade superior a 75 anos.

### *População pediátrica*

A silodosina não foi avaliada em doentes com idade inferior a 18 anos.

### *Compromisso hepático*

Num estudo de dose única, não houve alteração da farmacocinética da silodosina em nove doentes com compromisso hepático moderado (classes 7 a 9 de Child-Pugh), em comparação com nove voluntários saudáveis. Os resultados deste estudo devem ser interpretados com precaução, dado que os doentes incluídos tinham valores bioquímicos normais, indicando uma função metabólica normal, e foram classificados como tendo um compromisso hepático moderado, com base na ascite e encefalopatia hepática.

A farmacocinética da silodosina em doentes com compromisso hepático grave não foi estudada.

### *Compromisso renal*

Num estudo de dose única, a exposição à silodosina (não ligada) em doentes com compromisso renal ligeiro (n=8) e moderado (n=8) produziu, em média, um aumento da  $C_{max}$  (1,6 vezes) e da AUC (1,7 vezes) em relação a doentes com função renal normal (n=8). Em doentes com compromisso renal grave (n=5), o aumento da exposição foi de 2,2 vezes para a  $C_{max}$  e de 3,7 vezes para a AUC. A exposição aos principais metabolitos, glucuronido de silodosina e KMD-3293, também aumentou.

A monitorização dos níveis plasmáticos num estudo clínico de Fase III revelou que os níveis de silodosina total após 4 semanas de tratamento não se alteraram em doentes com compromisso ligeiro (n=70), em comparação com doentes com função renal normal (n=155), enquanto os níveis duplicaram em média em doentes com compromisso moderado (n=7).

Uma análise dos dados de segurança de doentes incluídos em todos os estudos clínicos não indica que o compromisso renal ligeiro (n=487) constitua um risco adicional de segurança durante a terapêutica com silodosina (tais como um aumento de tonturas ou da hipotensão ortostática) em comparação com doentes com função renal normal (n=955). Em consequência, não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro. Como se possui apenas uma experiência limitada em doentes com compromisso renal moderado (n=35), recomenda-se uma dose inicial mais baixa de 4 mg. Não é recomendada a administração de Urorec em doentes com compromisso renal grave.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, potencial carcinogénico, mutagénico e teratogénico. Apenas se observaram efeitos em animais (afetando a glândula tiroide em roedores) a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Em ratos machos, observou-se fertilidade diminuída com exposições que foram aproximadamente o dobro da exposição na dose humana máxima recomendada. O efeito observado foi reversível.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Amido de milho, pré-gelatinizado

Manitol (E421)

Estearato de magnésio

Laurilsulfato de sódio

#### Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

As cápsulas são apresentadas em blisters de PVC/PVDC/folha de alumínio, acondicionadas em embalagens exteriores.

Embalagens de 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Ireland Ltd.

Raheens East

Ringaskiddy Co. Cork

Irlanda

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 29/01/2010  
Data da última renovação: 18/09/2014

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

02/2015

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.