

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alfuzosin hydrochloride Orion 10 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 10 mg alfutsosiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”X” ja toiselle puolelle ”47”. Tabletin halkaisija on 8,1 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun keskivaikeiden ja vaikeiden oireiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Depottabletti on nieltävä kokonaisena riittävän nesteen kera.

Annostus

Aikuiset

Yksi 10 mg:n depottabletti päivittäin juuri ennen nukkumaanmenoa.

Iäkkäät ja munuaisten vajaatoimintapotilaat

Farmakokineettisten ja kliinisten turvallisuustietojen mukaan iäkkäitä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min) voidaan hoitaa tavanomaisella annoksella. Alfuzosin hydrochloride Orion -valmistetta ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, ks. kohta 4.4) sairastavalle potilaalle, koska kliiniset turvallisuustiedot puuttuvat.

Maksan vajaatoiminta

Alfuzosin hydrochloride Orion 10 mg depottabletteja ei saa antaa potilaalle, jolla on maksan vajaatoiminta. Pienen annoksen alfutsosiinihydrokloridia sisältäviä valmisteita voi käyttää kyseisen valmisteen tuotetietojen ohjeistamalla tavalla potilaalle, jonka maksan vajaatoiminta on lievä tai keskivaikea.

Pediatriset potilaat

Alfutsosiinin tehoa 2–16 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1). Siksi alfutsosiinia ei saa käyttää pediatriisille potilaille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tilat, joihin liittyy ortostaattista hypotensiota
- Maksan vajaatoiminta
- Yhdistelmähoito muiden alfa₁-salpaajien kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alfuzosin hydrochloride Orion -valmistetta ei saa antaa potilaalle, jolla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), koska kliiniset turvallisuustiedot tästä potilasryhmästä puuttuvat.

Alfuzosin hydrochloride Orion -valmisteen annossa on oltava varovainen, jos potilas saa verenpainetta alentavaa lääkitystä tai nitraatteja.

Joillekin henkilöille saattaa kehittyä oireeton tai oireinen (heitehuimaus, uupumus, hikoilu) posturaalinen hypotensio muutaman tunnin kuluessa lääkkeen annosta. Tällaiset vaikutukset ovat tavallisesti ohimeneviä, ilmenevät hoidon alussa eivätkä tavallisesti estä hoidon jatkamista.

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu voimakas verenpaineen lasku potilailla, joilla on entuudestaan riskitekijöitä (esim. sydänsairaus perussairautena ja/tai samanaikainen verenpainetta alentava lääkehoito). Hypotension ja siihen liittyvien haittavaikutusten kehittymisriski saattaa olla muita suurempi iäkkäillä henkilöillä.

Alfutsosiinin annossa on oltava varovainen, jos potilaan verenpaine on aiemmin laskenut voimakkaasti jotakin toista alfa₁-salpaajaa annettaessa.

Sepelvaltimotautipotilasta hoidettaessa sepelvaltimotaudin erityishoitoa on jatkettava. Jos rasisusrintakipu uusiutuu tai pahenee, alfutsosiinihoito on lopetettava.

Muiden alfa₁-salpaajien tavoin myös alfutsosiinin käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on äkillinen sydämen vajaatoiminta.

Potilas on arvioitava sekä ennen alfutsosiinin antoa että sen aikana, jos hänellä on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä; jos hänellä tiedetään aiemmin olleen hankinnainen pitkä QT -oireyhtymä tai jos hän käyttää tunnetusti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä.

Joillakin potilailla, joita hoidetaan tai on aiemmin hoidettu tamsulosiinilla, on todettu kaihenpoistoleikkauksen aikana ns. IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, pienen pupillin syndrooman variantti). Yksittäisiä tapauksia on ilmoitettu myös muilla alfa₁-salpaajilla, ja luokkavaikutuksen mahdollisuutta ei voidakaan poissulkea. IFIS-oireyhtymä saattaa lisätä toimenpiteeseen liittyviä komplikaatioita leikkauksen aikana, joten silmäkirurgille on kerrottava ennen leikkausta, jos potilas käyttää parhaillaan tai on aiemmin käyttänyt alfa₁-salpaajaa.

Potilasta on ohjeistettava nielemään tabletti kokonaisena. Muut antotavat, kuten rouhiminen, murskaaminen, pureskeleminen tai jauhaminen tai hakkaaminen jauheeksi, on kiellettävä. Jos tablettia käsittelee edellä kuvatusti, lääkeaine voi vapautua ja imeytyä asiaankuulumattomasti ja siten aiheuttaa mahdollisia varhaisia haittavaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Terveille tutkittaville tehdyissä tutkimuksissa alfutsosiinin ja seuraavien lääkeaineiden välillä ei ole havaittu farmakodynaamisia tai farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia: varfariini, digoksiini, hydroklooritiatsidi ja atenololi.

Nukutusaineiden anto alfutsosiinilla hoidetulle potilaalle voi aiheuttaa verenpaineen vaihtelua.

Huomiota vaativat yhdistelmät:

- verenpainetta alentavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)
- nitraatit (ks. kohta 4.4)
- voimakkaat CYP3A4:n estäjät, kuten itrakonatsoli, ketokonatsoli, proteaasin estäjät, klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni, koska nämä suurentavat veren alfutsosiinipitoisuutta (ks. kohta 5.2).

Ketokonatsoli: Kun ketokonatsolia annettiin toistuvasti 200 mg päivittäin 7 vuorokauden ajan yhdessä kerran vuorokaudessa ruokailun jälkeen annettavan 10 mg:n alfutsosiiniannoksen kanssa, alfutsosiinin C_{max} 2,1-kertaistui ja altistus 2,5-kertaistui. Muut parametrit, kuten T_{max} ja $T_{1/2}$, eivät muuttuneet. Kun ketokonatsolia annettiin toistuvasti 400 mg päivittäin, alfutsosiinin C_{max} 2,3-kertaistui ja $AUC_{(last)}$ 3,2-kertaistui (ks. kohta 5.2).

Katso myös kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Käyttöaiheen vuoksi tämä kohta ei ole sovellettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Saatavilla ei ole tietoja reaktiokyvyn heikkenemisestä.

Hoidon alussa voi periaatteessa ilmetä heitehuimauksen ja heikotuksen kaltaisia haittavaikutuksia. Tämä on huomioitava ajettaessa ajoneuvoja ja käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitettu tapahtuma on heitehuimaus, jota esiintyy noin 5 %:lla hoidetuista potilaista.

Odotettavissa olevien esiintymistiheyksien luokittelu:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset taulukoituina

MedDRA- elinjärjestelmän luokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos				Neutropenia, trombosytopeni a
Hermosto	Heitehuimaus, päänsärky	Kiertohuimaus, uneliaisuus		
Silmät				IFIS- oireyhtymä*
Sydän		Pyörtyminen (alussa tai jos hoito aloitetaan uudelleen lyhyen hoitotauon jälkeen), posturaalinen hypotensio* (alussa tai jos hoito aloitetaan uudelleen lyhyen hoitotauon jälkeen), takykardia	Rasitusrintakipu pääasiassa potilailla, joilla on entuudestaan sepelvaltimotauti*	Eteisvärinä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Riniitti		
Ruoansulatuse limistö	Vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäir iöt	Oksentelu, ripuli, suun kuivuminen		
Maksa ja sappi				Maksasoluvauri o, kolestaattinen maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma (nokkosihottuma, eksanteema), kutina	Angioedeema	
Sukupuolielimet ja rinnat				Priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todehtavat haitat	Voimattomuus	Rintakipu, turvotus, kuumat aallot		

* Lisätietoa, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava sairaalassa tavanomaista hoitoa, kuten nesteytystä ja verenpainetta alentavia lääkkeitä. Potilas on pidettävä selinmakuulla.

Jos hypotensio on merkittävä, sopiva korjaava hoito voi olla suoraan verisuonten lihassäikeisiin vaikuttava vasokonstriktori.

Alfutsosiini ei ole helposti dialysoitavissa, koska se sitoutuu suuressa määrin proteiineihin. Mahdollisen mahahuuhtelun jälkeen potilaalle on annettava aktiivihäiltä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun lääkkeet, ATC-koodi: G04CA01

Alfutsosiini (rasemaatti) on oraalinen kinatsoliinijohdos, joka salpaa selektiivisesti postsynaptisia alfa₁-reseptoreja. *In vitro* -tutkimukset ovat vahvistaneet, että alfutsosiini vaikuttaa selektiivisesti alfa₁-reseptoreihin virtsarakon, virtsaputken ja eturauhasen muodostamalla kolmiomaisella alueella.

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kliiniset oireet eivät liity pelkästään eturauhasen kokoon vaan myös sympatomimeettiseen hermoimpulssiin: se stimuloi postsynaptisia alfareseptoreja, mikä lisää alempien virtsateiden sileälihasten tonusta. Alfutsosiinihoito relaksoi sileälihaksia, jolloin virtsan virtaus paranee.

Kliininen näyttö uroselektiivisyydestä on osoitettu alfutsosiinihoitoa saaneilla miehillä, myös iäkkäillä ja hypertensiivisillä miehillä, saavutetun kliinisen tehon ja hyvänä turvallisuusprofiilin myötä.

Alfutsosiini parantaa ihmisellä virtsaamista vähentämällä virtsaputken tonusta ja virtsarakon ulosvirtausvastusta ja helpottaa rakon tyhjennystä.

Eturauhasen hyvänlaatuista hyperplasiaa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, alfutsosiini

- lisäsi huippuvirtaamaa (Q_{\max}) merkitsevästi, keskimäärin 30 %, potilailla, joilla $Q_{\max} < 15$ ml/s. Tämä suotuisa vaikutus todettiin ensimmäisestä annoksesta lähtien.
- vähensi merkitsevästi detrusorlihaksen painetta ja lisäsi virtsamäärää, mikä aiheuttaa voimakkaan virtsaamistarpeen
- vähensi merkitsevästi jäännösvirtsan määrää.

Havaintojen mukaan valmisteen teho huippuvirtaamaan säilyy 24 tunnin ajan lääkkeenotosta.

Näiden urodynaamisten vaikutusten on selvästi osoitettu lievittävän alempien virtsateiden oireita (LUTS), toisin sanoen virtsarakon täyttymiseen (ärsytys) ja tyhjenemiseen (ahtauma) liittyviä oireita. Havaintojen mukaan alfutsosiinilla hoidetuilla potilailla ilmeni harvemmin äkillinen virtsaampi kuin hoitamattomilla potilailla. Alfutsosiini paransi merkitsevästi myös spontaanin virtsaamisen onnistumisen todennäköisyyttä katettrin poiston jälkeen miehillä, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun

liittyvä ensimmäinen äkillinen virtsaumpijakso. Alfutsosiini myös vähensi lumelääkkeeseen verrattuna äkillisen virtsaummen relapsin leikkaustarvetta pisimmillään 3–6 kuukauden ajan.

Pediatriset potilaat

Alfuzosin hydrochloride Orion -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi pediatrisille potilaille (ks. kohta 4.2).

Alfutsosiinihydrokloridin tehoa ei osoitettu kahdessa tutkimuksessa, joihin osallistui 197 iältään 2–16-vuotiasta potilasta, joilla detrusorlihaksen sulkupaine oli kohonnut (detrusor leak point pressure, LPP ≥ 40 cm H₂O) neurologisesta syystä. Potilaat saivat alfutsosiinihydrokloridia 0,1 mg/kg/vrk tai 0,2 mg/kg/vrk pediatrisille potilaille sopivina lääkemuoitoina.

5.2 Farmakokinetiikka

Alfutsosiini:

Alfutsosiinin kinetiikka on lineaarinen hoitoannostuksella. Välittömästi vapautuvassa muodossa annetun alfutsosiinin (2,5 mg) biologinen hyötyosuus on 64 %. Enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–6 tunnissa annostelusta. Kineettiselle profiilille on ominaista plasman pitoisuuden laaja vaihtelu (7-kertainen) yksilöiden välillä. Plasman puoliintumisaika on noin 5 tuntia (1–10 tuntia). Ruokailu alfutsosiinin annon yhteydessä ei vaikuta farmakokineettiseen profiiliin.

Noin 90 % alfutsosiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Alfutsosiini eliminoituu metaboloitumalla, erittymällä munuaisteitse ja luultavasti myös sappeen. Se metaboloituu laajasti maksassa, minkä jälkeen suurin osa metaboliiteista erittyy ulosteisiin (75–91 %). CYP3A4 on tärkein alfutsosiinin metaboliaan osallistuva maksaentsyymi isoformi (ks. kohta 4.5). Yksikään metaboliiteista ei ole farmakologisesti aktiivinen.

Jakautumistilavuus ja puhdistuma suurenevat munuaistoiminnan heiketessä, mahdollisesti koska kyky sitoutua proteiineihin heikkenee. Puoliintumisaika ei kuitenkaan muutu. Vaikea maksan vajaatoiminta pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Havaintojen mukaan C_{max}-pitoisuus kaksinkertaistuu ja AUC-arvo kolminkertaistuu. Biologinen hyötyosuus suurenee verrattuna terveisiin tutkittaviin.

Biologinen hyötyosuus on suurentunut iäkkäillä henkilöillä, mikä suurentaa plasman enimmäispitoisuutta mutta ei vaikuta puoliintumisaikaan.

10 mg:n depottabletit:

Depottablettien suhteellinen biologinen hyötyosuus on keski-ikäisillä terveillä tutkittavilla keskimäärin 104,4 % verrattuna välittömästi vapautuvaan lääkemuoitoin (2,5 mg x 3/vrk). Enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 9 tunnin kuluttua annostelusta verrattuna 1,0 tuntiin välittömästi vapautuvalla lääkemuoitoina.

Eliminaation näennäinen puoliintumisaika on 9,1 tuntia.

Tutkimusten mukaan farmakokineettinen profiili pysyy yhdenmukaisena, kun tuote annetaan ruokailun jälkeen.

Ruokailun jälkeen C_{max} on keskimäärin 13,6 ng/ml (keskihajonta = 5,6) ja C_{trough} 3,2 ng/ml (keskihajonta = 1,6). AUC₀₋₂₄ on keskimäärin 194 ng·h/ml (keskihajonta = 75).

Iäkkäiden henkilöiden farmakokineettiset parametrit (C_{max} ja AUC) eivät ole suurentuneet verrattuna terveisiin keski-ikäisiin tutkittaviin.

Keskimääräiset C_{max}- ja AUC-arvot suurenevat kohtalaisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin henkilöihin, mutta eliminaation näennäinen puoliintumisaika ei muutu. Tätä farmakokineettisen profiilin muutosta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hypromelloosi

Kasviöljy, hydrattu

Povidoni (K-30)

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön

Karbomeerit

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Propyleeniglykoli

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/PVdC/alumiinifolio): 10, 20, 30, 50, 60 ja 90 tablettia.

HDPE-purkki, jossa on polypropeenikierrekorkki: 30 ja 90 tablettia.

Purkki sisältää piidioksidi-kuivausaineen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33716

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.5.2016