

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm 10 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg alfutsosiinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 7,6 mg laktoosia laktoosimonohydraattina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen, pyöreä, viistoreunainen, päällystämätön tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikeaan ja vaikeaan eturauhasen hyvänlaatuiseseen liikakasvuun liittyvien toiminnallisten oireiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Depottabletti niellään kokonaisuutena riittävän nestemäärän kera.

Aikuiset

Yksi depottabletti (10 mg) kerran vuorokaudessa. Ensimmäinen annos otetaan nukkumaan mentäessä. Tabletti otetaan välittömästi aterian jälkeen ja päivittäin saman aterian yhteydessä.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annostus kuten nuoremmillekin aikuisille. Farmakokineetiikan ja kliinisen kokemuksen perusteella annosta ei yleensä tarvitse pienentää iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Alfuzosiinin tehoa ei ole osoitettu 2-16-vuotiaalla lapsilla (ks. kohta 5.1). Näin ollen Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm -depottabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi pediatristen potilaiden hoidossa.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Lievä ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma \geq 30 ml/min):

Annosta ei yleensä tarvitse pienentää (ks. kohta 5.2).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $<$ 30 ml/min):

Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm 10 mg depottabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sillä tämän potilasryhmän hoidosta ei ole kliinistä turvallisuustietoa (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm 10 mg depottabletit ovat kontraindikoituja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Pieniannoksista alfutsosiinihydrokloridivalmistetta voidaan käyttää lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille kyseisten valmisteiden annosteluohjeita noudattaen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys alfutsosiinille, muille kinatsolinien ryhmään kuuluville lääkeaineille (esim. teratsosiini, doksatsosiini) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sairaudet, joihin liittyy ortostaattista hypotensiota.
- Maksan vajaatoiminta.
- Käyttö yhdessä muiden alfa₁-reseptorin salpaajien kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Alfutsosiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta verenpainelääkitystä tai nitraatteja käyttävillä potilailla. Verenpaine on mitattava säännöllisesti, etenkin hoidon alkuvaiheessa
- Jotkut potilaat voivat saada muutaman tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta posturaalista hypotensiota, joka voi olla oireetonta tai oireista (heitehuimaus, väsymys, hikoilu). Tällaisessa tapauksessa potilaan on oltava makuullaan, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Tällaiset vaikutukset ovat tavallisesti ohimeneviä. Niitä ilmenee hoidon alussa, eivätkä ne tavallisesti estä hoidon jatkamista. Potilaita on varoitettava tällaisten vaikutusten mahdollisuudesta.
- Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu voimakasta verenpaineen laskua potilailta, joilla on ennestään riskitekijöitä (esimerkiksi taustalla oleva sydänsairaus ja/tai samanaikainen verenpainelääkitys). Verenpaineen laskun ja siihen liittyvien haittavaikutusten riski voi olla suurempi iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava määrätessä alfutsosiinia iäkkäille potilaille. Potilasta on varoitettava näiden vaikutusten mahdollisuudesta
- Varovaisuutta on noudatettava annettaessa alfutsosiinia potilaille, joilla on esiintynyt huomattavaa hypotensiota muiden alfa₁-reseptorin salpaajien yhteydessä.
- Hoito pitää aloittaa asteittain potilailla, jotka ovat yliherkkiä muille alfa₁-reseptorisalpaajille.
- Sydänsairauksia sairastavilla potilailla sepelvaltimotaudin hoitoa jatketaan huomioiden samalla nitraattien ja alfutsosiinin yhteiskäytön mahdollisesti aiheuttama suurentunut hypotensioriski. Alfutsosiinihoito on syytä keskeyttää, jos angina pectoris -oireet palaavat tai pahenevat.
- Kuten muitakin alfa₁-reseptorin salpaajia, alfutsosiinia on käytettävä varoen akuuttia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Potilaat, joilla on synnynnäinen tai aiemmin todettu QTc-ajan pidentymä tai jotka käyttävät lääkkeitä joiden tiedetään pidentävän QTc-väliä, on tutkittava ennen alfutsosiinin käyttöä ja käytön aikana.
- IFIS-oireyhtymää (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) on havaittu kaihileikkauksen yhteydessä joillakin alfa₁-salpaaja hoitoa saavilla tai sitä aiemmin saaneilla potilailla. Vaikka tämän haitan riski alfutsosiinin käytön yhteydessä vaikuttaa hyvin vähäiseltä, silmäkirurgia tulisi informoida ennen kaihileikkausta nykyisestä tai aiemmasta alfa₁-salpaajien käytöstä, koska IFIS voi lisätä operaation komplikaatioita.
- Ennen alfutsosiinihoidon aloittamista tulisi sulkea pois muut sairaudet jotka voivat aiheuttaa samankaltaisia oireita kuin eturauhasen liikakasvu
- Potilas on tutkittava ennen alfutsosiinihoidon aloittamista, jotta voidaan sulkea pois muiden samankaltaisia oireita kuin eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu aiheuttavien sairauksien mahdollisuus.

- Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm 10 mg depottabletteja ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville potilaille, sillä tämän potilasryhmän hoidosta ei ole kliinistä turvallisuustietoa.
- Potilaita on neuvottava nielemään tabletit kokonaisina. Lääkettä ei tule ottaa muulla tavalla (kuten murskaamalla, jauhamalla tai pureskelemalla tabletit). Väärä lääkkeenottotapa voi johtaa vaikuttavan aineen epätoivottuun vapautumiseen ja imeytymiseen ja aiheuttaa aikaisessa vaiheessa haittavaikutusten riskin.
- Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhdistelmät:

- Alfa₁-reseptorin salpaajat (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät jotka tulee ottaa huomioon:

- Verenpainelääkkeet tai
- Nitraatit, sillä samanaikainen käyttö lisää hypotension riskiä (ks. kohta 4.4)
- Voimakkaat CYP3A4-entsyymien estäjät kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli ja ritonaviiri, koska alfutsosiinin pitoisuus plasmassa lisääntyy

Yleisanesteettien anto alfutsosiinia käyttävälle potilaalle saattaa johtaa verenpaineen vaihteluun. Tablettien käyttö suositellaan lopetettavaksi 24 tuntia ennen leikkausta.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa alfutsosiinilla ei ole havaittu farmakodynaamisia eikä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia varfariinin, digoksiinin eikä hydroklooritiatsidin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Käyttöaiheen takia tämä kappale ei ole oleellinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alfutsosiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää tarkkuutta vaativia koneita ei ole tietoa.

Etenkin hoidon alussa voi esiintyä haittavaikutuksia, kuten kiertohuimausta, heitehuimausta tai voimattomuutta. Tämä on otettava huomioon ajettaessa autoa ja käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisin raportoitu haittavaikutus on heitehuimaus, jota esiintyy noin 5 %:lla hoidetuista potilaista.

Haittavaikutusten esiintyvyys luokitellaan seuraavalla tavalla: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($> 1/100$ ja $< 1/10$); melko harvinaiset ($> 1/1000$ ja $\leq 1/100$); harvinaiset ($> 1/10\,000$ ja $\leq 1/1000$); hyvin harvinaiset ($\leq 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

- **Veri ja imukudos**
Tuntematon: neutropenia
- **Hermoston häiriöt**
Yleiset: heikotus, väsymys, heitehuimaus, päänsärky, kiertohuimaus
Melko harvinaiset: uneliaisuus, pyörtäminen

- **Silmät**
Melko harvinaiset: näköhäiriöt
Tuntematon: IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)
- **Sydän**
Melko harvinaiset: takykardia, sydämentykytys
Hyvin harvinaiset: angina pectoris potilailla, joilla on sepelvaltimotauti (ks. kohta 4.4)
Tuntematon: eteisvärinä
- **Verisuonisto**
Melko harvinaiset: punastuminen, posturaalinen hypotensio (ensisijaisesti kun hoito on aloitettu liian korkealla annoksella tai hoitoa jatketaan lyhyen tauon jälkeen) (ks. kohta 4.4)
- **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**
Melko harvinaiset: riniitti
- **Ruoansulatuselimistö**
Yleiset: vatsakipu, pahoinvointi, dyspepsia, ripuli, suun kuivuminen
Tuntematon: oksentelu
- **Maksa ja sappi**
Tuntematon: maksasoluvaurio, kolestaattinen maksasairaus
- **Iho ja ihonalainen kudος**
Melko harvinaiset: ihottuma (urtikaria, eksanteema), kutina
Hyvin harvinaiset: angioedeema
- **Munuaisten ja virtsateiden häiriöt**
Melko harvinaiset: virtsan pidätyskyvyttömyys
- **Sukupuolielimet ja rinnat**
Hyvin harvinaiset: priapismi.
- **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**
Yleiset: voimattomuus, huonovointisuus
Melko harvinaiset: turvotus, rintakipu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas on toimitettava sairaalahoitoon, pidettävä makuuasennossa ja annettava tavanomainen hypotension yhteydessä annettava hoito. Merkittävän hypotension yhteydessä asianmukainen korjaava hoito voi olla suoraan verisuonten lihassäikeisiin vaikuttava vasokonstriktori kuten noradrenaliini.

Vatsahuuhtelua ja/tai lääkehiilen antoa tulisi harkita.

Alfutsosiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja siksi dialyysistä ei välttämättä ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergisiä alfareseptoreita salpaavat lääkkeineet
ATC-koodi: G04CA01

Alfutsosiini on rasemaatti ja oraalisesti aktiivinen kinatsoliinijohdos, joka salpaa selektiivisesti postsynaptisia alfa₁-reseptoreita.

In vitro -tutkimuksissa alfutsosiinin on osoitettu vaikuttavan selektiivisesti alfa₁-adrenergisiin reseptoreihin eturauhasessa, virtsarakon pohjassa ja virtsaputkessa.

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kliiniset oireet eivät johdu ainoastaan eturauhasen koosta, vaan myös postsynaptisia alfareseptoreja aktivoivista sympatomimeettisistä hermoimpulsseista, jotka lisäävät jännitystä alempien virtsateiden sileässä lihaksessa. Alfutsosiinihoito vähentää sileän lihaksen jännitystä ja helpottaa siten virtsaamista.

Kliininen näyttö uroselektiivisyydestä on osoitettu kliinisellä teholla ja hyvällä turvallisuusprofiililla alfutsosiinilla hoidetuilla miehillä, myös iäkkäillä potilailla ja verenpainepotilailla. Alfutsosiinilla voi olla kohtalainen verenpainetta alentava vaikutus.

Ihmisellä alfutsosiini helpottaa virtsaamista vähentämällä virtsaputken lihastonusta ja rakon ulosvirtausvastusta. mikä helpottaa rakon tyhjentämistä.

Alfutsosiinilla hoidetuilla potilailla on todettu harvemmin akuuttia virtsaretentiota kuin potilailla, jotka eivät ole saaneet hoitoa.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa eturauhasen hyvänlaatuista liikakasvua sairastavilla potilailla alfutsosiini on:

- lisännyt merkittävästi, keskimäärin 30 %, virtsan huippuvirtausnopeutta (Q_{max}) potilailla, joilla $Q_{max} < 15$ ml/s. Tämä vaikutus havaittiin ensimmäisestä annoksesta lähtien.
- vähentänyt merkittävästi detrusor- lihaksen painetta ja suurentanut virtsaamistarvetta aiheuttavaa virtsavolyymia
- vähentänyt merkittävästi jäännösvirtsan määrää

Näiden urodynaamisten vaikutusten on osoitettu parantavan alavirtsateiden oireita, eli täyttymisen tunnetta (ärsytystä) sekä virtsaamisvaikeuksia (ahtauttavia oireita).

Pediatriset potilaat

Alfuzosin hydroklorid ratiopharm -depottabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi pediatrien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

Alfutsosiinihydrokloridin tehoa ei pystytty osoittamaan kahdessa tutkimuksessa, johon osallistui 197 iältään 2 - 16-vuotiasta potilasta, joilla oli neurologisista syistä johtuva detrusorlihaksen kohonnut

sulkupaine (Detrusor Leak Point Pressure, LPP \geq 40 cm H₂O). Näissä tutkimuksissa potilaille annettiin joko 0,1 mg tai 0,2 mg alfutsosiinihydrokloridia/kg/vrk lapsille sopivina lääkemuotoina.

5.2 Farmakokinetiikka

Alfutsosiiniin farmakokinetiikka on terapeuttisella annostuksella lineaarinen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin viiden tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Kineettiselle profiilille on ominaista plasman pitoisuuksissa todetut suuret vaihtelut yksilöiden välillä. Lääkeaineen imeytyminen lisääntyy, kun lääke otetaan ruuan jälkeen.

Imeytyminen

Ensimmäisen annoksen jälkeen (aterian jälkeen) huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 7,72 ng/ml. AUC_{inf} oli 127 ng x h/ml (aterian jälkeen) ja t_{max} oli 6,69 h (aterian jälkeen). Vakaassa tilassa keskimääräinen AUC annosteluvälillä (AUC_T) oli 145 ng x h/ml, keskimääräinen C_{max} oli 10,6 ng/ml ja C_{min} 3,23 ng/ml (aterian jälkeen).

Jakautuminen

Noin 90 % sitoutuu plasman proteiineihin. Alfutsosiinin jakautumistilavuus on terveillä koehenkilöillä 2,5 l/kg. Sen on osoitettu jakautuvan enemmän eturauhaseen kuin plasmiaan.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on noin 8 tuntia. Alfutsosiini metaboloituu suuressa määrin maksassa (eri reittien kautta) ja metaboliitit eliminoituvat munuaisten ja todennäköisesti myös sapen kautta. Suun kautta otetusta annoksesta 75–91 % erittyy ulosteisiin, 35 % muuttumattomana ja loput metaboliitteina, mikä viittaa siihen, että erityistä sappeen on jonkin verran. Noin 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Mikään metaboliiteista ei ole farmakologisesti aktiivinen.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä jakaantumistilavuus ja puhdistuma suurenevät, mikä todennäköisesti johtuu vähentyneestä sitoutumisesta proteiineihin. Puoliintumisaika ei kuitenkaan muutu. Tätä farmakokineettisen profiilin muutosta ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Tämän takia lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puoliintumisaika on pidempi. Nuoriin ja terveisiin henkilöihin verrattuna huippupitoisuus plasmassa on kaksinkertainen, ja hyötyosuus suurenee vastaavasti. Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm 10 mg depottablettien käyttö maksan vajaatoimintapotilaille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden C_{max} ja AUC eivät ole suuremmat kuin terveillä keski-ikäisillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot eivät osoita erityistä vaaraa ihmiselle tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten, toistettujen annosten toksisuuden, genotoksisuuden, karsinogeenisuuden tai lisääntymistoksisuuden perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi (E 464)
Povidoni K25
Magnesiumstearaatti (E 470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC-alumiinilämpainopakkaus:
10, 10x1, 15, 20, 30, 30x1, 50, 60, 60x1, 90, 90x1, 100 tablettia

HDPE purkki polypropyleenikierrekorkilla:
100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21791

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.8.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.9.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm 10 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 10 mg alfuzosinhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller 7,6 mg laktos som laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vit, rund, odragerad tablett med fasade kanter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttliga till svåra funktionella miktionsbesvär vid benign prostatahyperplasi (BPH).

4.2 Dosering och administreringsätt

Depottabletten ska sväljas hel med en tillräcklig mängd vätska.

Vuxna

1 depottablett (10 mg) en gång dagligen. Den första dosen skall tas vid sänggåendet. Depottabletterna bör tas direkt efter samma måltid varje dag.

Äldre (över 65 år)

Som för vuxna under 65 år. Farmakokinetiska och kliniska säkerhetsdata visar att dosminskning vanligtvis inte är nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrisk population

Effekt av alfuzosin har inte påvisats hos barn i åldern 2 till 16 år (se avsnitt 5.1). Därför är Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm inte indicerat för användning i pediatrisk population.

Nedsatt njurfunktion

Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance \geq 30 ml/min)

En dosreduktion är i allmänhet inte nödvändig (se avsnitt 5.2).

Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $<$ 30 ml/min)

Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm 10 mg depottabletter ska ej ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eftersom det saknas kliniska säkerhetsdata för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm 10 mg depottabletter är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion. En annan beredning innehållande en lägre dos av alfuzosinhydroklorid kan användas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. För doseringsanvisningar hänvisas till dessa beredningars produktinformation.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot alfuzosin, andra kinazolider (t.ex. terazosin, doxazosin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tillstånd med ortostatisk hypotension.
- Nedsatt leverfunktion.
- Kombination med andra alfa₁-blockerare.

4.4 Varningar och försiktighet

- Alfuzosin bör ges med försiktighet till patienter som behandlas med antihypertensiva medel eller nitrater. Blodtrycket bör kontrolleras regelbundet, framförallt i början av behandlingen.
- Vissa patienter kan utveckla postural hypotension med eller utan symtom (yrsel, trötthet, svettning) inom några timmar efter administrering. Denna effekt är vanligtvis övergående, inträffar i början av behandlingen, och utgör oftast inget hinder för fortsatt behandling. Patienter bör informeras om risken för denna effekt och uppmanas att ligga ner tills symptomen har försvunnit helt.
- Vid uppföljning efter marknadsföring har uttalat blodtrycksfall rapporterats hos patienter med riskfaktorer sedan tidigare (såsom underliggande hjärtsjukdomar och/eller samtidig behandling med blodtrycksänkande medel). Risken för att utveckla hypotension och relaterade biverkningar kan vara större hos äldre personer (se avsnitt 4.8). Försiktighet skall iakttas när alfuzosin förskrivs till äldre patienter. Patienten skall förvarnas för den möjliga förekomsten av dylika händelser.
- Försiktighet skall iakttas när alfuzosin ges till patienter som har svarat uttalat hypotensivt på andra alfa₁-blockerande medel.
- Behandlingen bör sättas in gradvis hos patienter som är överkänsliga för andra alfa₁-blockerande medel.
- Vid behandling av hjärtpatienter ska eventuell behandling av kranskärslssjukdom fortsättas som vanligt, med samtidig observation av den möjligen ökade risk för hypotension som orsakas av ett samtidigt användande av nitrater och alfuzosin. Om patientens symtom på angina pectoris återkommer eller förvärras, ska behandlingen med alfuzosin avbrytas.
- Alfuzosin ska, liksom övriga alfa₁-blockande läkemedel, användas med försiktighet hos patienter med akut hjärtsvikt.
- Patienter med medfött långt QTc-syndrom, med en anamnes på förvärvat långt QTc-syndrom, samt patienter som tar läkemedel som förlänger QTc-tiden ska utvärderas före insättning av alfuzosin samt medan behandlingen pågår.
- Under kataraktkirurgi har man observerat att irismuskeln under operation blivit diffus i konsistensen (på engelska ”Intraoperative Floppy Iris Syndrome”, förkortat IFIS) hos vissa patienter som behandlas eller tidigare har behandlats med alfa-1-blockerande medel. Även om risken för denna reaktion verkar vara mycket liten i samband med bruk av alfuzosin, ska ögonkirurgen inför eventuell kataraktkirurgi informeras om pågående eller tidigare bruk av alfa₁-blockerande medel, eftersom IFIS kan leda till ökad risk för operativa komplikationer.
- Patienten bör genomgå en undersökning innan inledning av behandling med alfuzosin för att utesluta andra sjukdomstillstånd som kan framkalla liknande symptom som BPH.

- Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm 10 mg depottabletter ska ej ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) mot bakgrund av att kliniska säkerhetsdata saknas för denna patientgrupp.
- Patienter bör informeras om att tablettens skall sväljas hel. Andra administreringsätt, såsom att krossa, pulverisera eller tugga på tablettens skall undvikas. En sådan felaktig administrering kan nämligen leda till inkorrekt frisläppning och absorption av läkemedlet, vilket i sin tur innebär en möjlig risk för tidiga biverkningar.
- Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer:

- Alfa₁-receptorblockerande medel (se avsnitt 4.3).

Kombinationer som bör observeras extra noga:

- Antihypertensiva läkemedel eller
- Nitrat, eftersom samtidig administrering ökar risken för hypotension (se avsnitt 4.4).
- Potenta hämmare av CYP3A4 (som itraconazol, ketokonazol och ritonavir), eftersom koncentrationen av alfuzosin i blodet kan öka.

Administration av allmänanestetika till patienter som behandlas med alfuzosin kan leda till ett instabilt blodtryck. Utsättning av tablettens 24 timmar innan kirurgi rekommenderas.

Inga farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner har observerats i studier med friska försökspersoner mellan alfuzosin och följande läkemedel: warfarin, digoxin och hydroklorotiazid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant på grund av indikationen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Data gällande eventuella effekter på förmågan att köra bil eller använda precisionskrävande maskiner saknas.

Biverkningar som svindel, yrsel och kraftlöshet kan förekomma, särskilt i början av behandlingen. Detta bör beaktas vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Vanligast är yrsel, som inträffar hos ca 5 % av behandlade patienter.

Biverkningarna har klassificerats enligt frekvens på följande sätt:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och biverkningar utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

- **Blodet och lymfsystemet**
Ingen känd frekvens: neutropeni
- **Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga: matthet, trötthet, svindel, huvudvärk, yrsel

Mindre vanliga: dåsighet, svimning

- **Ögon**

Mindre vanliga: synstörningar

Ingen känd frekvens: IFIS ("Intraoperative Floppy Iris Syndrome")

- **Hjärtat**

Mindre vanliga: takykardi, palpitationer

Mycket sällsynta: angina pectoris hos patienter med kranskärslsjukdom (se avsnitt 4.4)

Ingen känd frekvens: förmaksflimmer

- **Blodkärl**

Mindre vanliga: rodnad, postural hypotension (primärt vid start med alltför hög dos eller om behandlingen återupptas efter kortare behandlingsuppehåll) (se avsnitt 4.4)

- **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum**

Mindre vanliga: rinit

- **Magtarmkanalen**

Vanliga: buksmärter, illamående, dyspepsi, diarré, muntorrhet

Ingen känd frekvens: kräkningar

- **Lever och gallvägar**

Ingen känd frekvens: hepatocellulär skada, kolestatisk leversjukdom

- **Hud och subkutan vävnad**

Mindre vanliga: hudutslag (urtikaria, exantem), klåda

Mycket sällsynta: angioödem

- **Njurar och urinvägar**

Mindre vanliga: urininkontinens

- **Reproduktionsorgan och bröstkörtel**

Ingen känd frekvens: priapism

- **Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället**

Vanliga: asteni, sjukdomskänsla

Mindre vanliga: ödem, bröstsmärter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Vid fall av överdosering bör patienten läggas in på sjukhus, placeras liggande på rygg och ges konventionell behandling mot hypotension. Vid fall av betydande hypotension kan en lämplig korrigerande behandling vara någon vasokonstriktor med direkt inverkan på den glatta kärlmuskulaturen som t.ex. noradrenalin.

Magsköljning och/eller behandling med aktivt kol bör övervägas.

Proteinbindningsgraden hos alfuzosin är hög, vilket gör att en dialysbehandling inte nödvändigtvis har någon effekt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa-adenoreceptoragonister
ATC-kod: G04CA01

Alfuzosin, som är ett racemat, är ett peroralt verkande kinazolinderivat som selektivt blockerar postsynaptiska alfa₁-receptorer.

In vitro-studier har bekräftat substansens selektivitet på alfa₁-receptorerna i trigonumdelen av urinblåsan, uretra och prostatakörteln.

De kliniska symtomen vid BPH är inte endast relaterade till prostatas storlek utan också till den sympatomimetiska nervimpulsen, som genom att stimulera de postsynaptiska alfa-receptorerna ökar spänningen i den glatta muskulaturen i de nedre urinvägarna. Vid behandling med alfuzosin relaxeras denna glatta muskulatur så att urinflödet förbättras.

Kliniskt belägg för uroselektivitet har visats genom klinisk effekt och god säkerhetsprofil har visats hos män som behandlats med alfuzosin. Detta gäller även vid behandling av äldre och patienter med hypertoni. Alfuzosin kan ge måttligt blodtryckssänkande effekter.

Alfuzosin förbättrar tömningsfunktionen hos människa genom att minska uretraltonus och avflödesmotståndet och underlättar därmed blåstömningen.

En lägre frekvens av akut urinretention har observerats hos alfuzosinbehandlade patienter jämfört med obehandlade patienter.

I placebo-kontrollerade studier på BPH-patienter har det visats att alfuzosin:

- signifikant ökar det maximala urinflödet (Q_{max}) med i genomsnitt 30 % hos patienter med Q_{max} <15 ml/s. Denna förbättring sågs från första dosen.
- signifikant minskar detrusortrycket och ökar volymen som ger tvingande trängningar.
- signifikant minskar mängden residualurin.

Dessa urodynamiska effekter leder till en förbättring av Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) d.v.s. lagrings- (irritativa) såväl som tömnings- (obstruktiva) symtom, vilket tydligt visats.

Pediatrik population:

Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm är inte indicerat för användning i pediatrik population (se avsnitt 4.2).

I de två studier som genomfördes med 197 patienter i åldern 2 till 16 år med förhöjd tryckgräns för detrusorläckage (detrusor leak point pressure, LPP \geq 40 cm H₂O) med neurologiskt ursprung kunde ej någon effekt av alfuzosinhydrochlorid påvisas. I dessa studier behandlades patienterna med

alfuzosinhydroklorid 0,1 mg/kg/dag eller 0,2 mg/kg/dag där anpassade pediatrika beredningar användes.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alfuzosin uppvisar linjär kinetik inom det terapeutiska doseringsintervallet. Maximal plasmakoncentration nås cirka 5 timmar efter administration. Farmakokinetiken karaktäriseras av stora interindividuella skillnader i plasmakoncentrationerna. Absorptionen ökar då läkemedlet tas efter en måltid.

Absorption

Efter den första dosen (efter en måltid) uppgick den maximala plasmakoncentrationen i medeltal till 7,72 ng/ml, AUC_{inf} var 127 ng x timme/ml (efter måltid) och t_{max} var 6,69 timmar (efter måltid). Under steady-state var medel- AUC över doseringsintervallet (AUC_{τ}) 145 ng x timme/ml, medel C_{max} 10,6 ng/ml och C_{min} 3,23 ng/ml (efter måltid).

Distribution

Plasmaproteinbindningen är ca 90 %. Distributionsvolymen för alfuzosin är 2,5 l/kg hos friska frivilliga. Alfuzosin distribueras till prostata i högre koncentrationer än i plasma.

Eliminering

Halveringstiden för alfuzosin är i medeltal cirka 8 timmar. Alfuzosin genomgår omfattande levermetabolism (flera nedbrytningsvägar) och metaboliterna utsöndras via njurarna samt troligen även via gallan. Av en oralt tillförd dos utsöndras 75-91 % i faeces, varav 35 % av den tillförda dosen som oförändrad substans och resten som metaboliter, vilket visar på en viss gallutsöndring. Ca 10 % av dosen utsöndras i urinen som oförändrad substans. Ingen av metaboliterna har farmakologisk aktivitet.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Distributionsvolymen och clearance ökar vid nedsatt njurfunktion, troligen beroende på minskad grad av proteinbindning. Halveringstiden är dock oförändrad. Denna ändring i farmakokinetiska profilen anses inte vara klinisk relevant. Således är inte en dosjustering nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är halveringstiden förlängd. De maximala plasmakoncentrationerna är fördubblade, och biotillgängligheten är högre än hos yngre friska frivilliga. Alfuzosin hydroklorid ratiopharm 10 mg depottabletter är kontraindicerade vid nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre patienter

C_{max} och AUC är inte högre hos äldre patienter än hos friska personer i medelåldern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxiska effekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Hypromellos (E464)
Povidon K25

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC aluminiumblisterförpackningar.

10, 10x1, 15, 20, 30, 30x1, 50, 60, 60x1, 90, 90x1 och 100 depottabletter.

Polyetylen (HDPE) plastburkar med skruvlock av polypropen.

100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21791

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

14.8.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.9.2019

