

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XATRAL[®] CR 10 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 10 mg alfutsosiinihydrokloridia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Pyöreä, kaksoiskupera ja kolmikerroksinen depottabletti, jossa on kahden keltaisen kerroksen välissä valkoinen kerros. Halkaisija 8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvien toiminnallisten oireiden hoito.
Lisähoitona virtsarakon katetroinnin yhteydessä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvässä akuutissa virtsaummassa.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu: Annossuositus on yksi Xatral CR 10 mg depottabletti kerran vuorokaudessa aterian jälkeen.

Akuutti virtsaumpi: Yksi 10 mg depottabletti kerran vuorokaudessa aterian jälkeen ensimmäisestä katetrointipäivästä alkaen. Tehoa akuutin virtsaumman pitkäaikaishoidossa ei ole osoitettu.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat) ja potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Farmakokineettiset ja kliiniset turvallisuustiedot osoittavat, että iäkkäitä potilaita ja potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min), voidaan hoitaa tavanomaisella annoksella (ks. kohta 5.2). Xatral CR 10 mg depottabletteja ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), koska kliiniset turvallisuustiedot tästä potilasryhmästä puuttuvat.

Maksan vajaatoiminta

Xatral CR 10 mg depottablettien käyttö on vasta-aiheista maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Xatral CR -valmisteen tehoa 2-16-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1). Siksi Xatral CR -depottabletteja ei ole tarkoitettu lapsille.

Tabletit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, ortostaattinen hypotensio, muiden alfa₁-salpaajien samanaikainen käyttö, maksan vajaatoiminta, samanaikainen voimakkaiden CYP3A4-estäjien käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Xatral CR 10 mg depottabletteja ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), koska kliiniset turvallisuustiedot tästä potilasryhmästä puuttuvat.

Alfutsosiinia on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät verenpainelääkkeitä tai nitraatteja, tai joilla on oireileva ortostaattinen hypotensio.

Alfutsosiinia, kuten muitakin alfa₁-salpaajia, käytettäessä joillekin potilaille saattaa kehittyä oireeton tai oireileva (heitehuimaus, väsymys, hikoilu) posturaalinen hypotensio muutaman tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta, etenkin jos samaan aikaan käytetään verenpainelääkitystä. Tällöin potilaan on oltava makuulla, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Nämä vaikutukset ovat ohimeneviä ja ilmenevät hoidon alussa eivätkä tavallisesti estä hoidon jatkamista. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu voimakasta verenpaineen laskua potilailta, joilla on olemassa olevia riskitekijöitä (esimerkiksi sydänsairaus perussairautena ja/tai samanaikainen verenpainelääkitys, ks. kohta 4.8). Potilasta on varoitettava näiden vaikutusten mahdollisuudesta. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä alfutsosiinia iäkkäille potilaille, sillä voimakkaan verenpaineen laskun ja siihen liittyvien haittavaikutusten riski voi olla suurempi tässä potilasryhmässä.

Alfutsosiinia on annettava varoen potilaille, jotka ovat reagoineet voimakkaasti johonkin toiseen alfa₁-adrenergisten reseptorien salpaajaan.

Sepelvaltimotautipotilaita hoidettaessa rintakipuja estävää hoitoa on jatkettava. Jos rintakipukohtaukset toistuvat tai pahenevat, alfutsosiinihoito on lopetettava.

Alfutsosiinia, kuten kaikkia alfa₁-adrenergisten reseptorien salpaajia, on käytettävä varoen akuuttia sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Potilaiden, joilla on perinnöllinen pitkä QT-aika, joilla on aiemmin ollut QT-ajan pitenemistä tai jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, soveltuvuus hoitoon on arvioitava ennen alfutsosiinilääkityksen aloittamista ja sen aikana.

Priapismia on raportoitu alfa₁-salpaajien, kuten alfutsosiinin, käytön yhteydessä. Potilaita on varoitettava tilan vakavuudesta. Jos potilaalla on 4 tuntia tai pitempään kestävä erektio, häntä on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio tai pysyvä potenssin heikkeneminen.

Harmaakaihileikkauksen yhteydessä on joillakin potilailla, jotka käyttävät tai ovat aiemmin käyttäneet tamsulosiinia, todettu IFIS-oireyhtymä (Intra-Operative Floppy Iris Syndrome, pienen pupillin syndrooman variantti). Kysymyksessä voi olla luokkavaikutus, koska yksittäisiä tapauksia on todettu myös muita alfa₁-adrenoseptorisalpaajia käyttäneillä potilailla. Oireyhtymä saattaa lisätä leikkauskomplikaatioiden riskiä, joten harmaakaihileikkausta suunniteltaessa leikkaavan lääkärin ja hoitohenkilökunnan on selvitettävä, käyttääkö potilas parhaillaan tai onko hän aiemmin käyttänyt jotain alfa₁-adrenoseptorisalpaajaa.

Alfutsosiini 10 mg depottablettien turvallisuudesta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ei ole kliinistä tietoa, joten valmistetta ei pidä antaa tälle potilasryhmälle.

Alfutsosiini 10 mg depottabletit sisältävät kovetettua risiiniöljyä, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja

ripulia.

Potilaille on kerrottava, että tabletit on nieltävä kokonaisina. Muut keinot, kuten rikki pureminen, murskaaminen ja pureskeleminen sekä hienontaminen tai hakkaaminen jauheeksi, on kiellettävä, sillä lääkkeen vapautuminen ja imeytyminen voivat tällöin muuttua ja seurauksena ilmetä haittavaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, jotka ovat vasta-aiheisia:

- Alfa₁-adrenergisten reseptorien salpaajat (ks. kohta 4.3)
- Voimakkaat CYP3A4-estäjät, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli ja ritonaviiri, sillä veren alfutsosiinipitoisuus voi lisääntyä (ks. kohta 5.2).

Yhdistelmät, jotka vaativat huomiota:

- Verenpainelääkkeet (ks. kohta 4.4)
- Nitraatit (ks. kohta 4.4)
- Yleisanesteettien käyttö samaan aikaan alfutsosiinin kanssa saattaa johtaa verenpaineen vaihteluun.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Käyttöaiheen vuoksi ei relevantti.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietoja valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn ei ole. Haittavaikutuksia, kuten huimausta, pyörrytystä ja heikotusta, saattaa ilmetä pääasiassa hoidon alussa. Tämä on otettava huomioon ajettaessa autolla ja käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisesti raportoitu haittavaikutus on heitehuimaus.

Posturaalista hypotensiota saattaa ilmaantua muutaman tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta.

Verenpaineen lasku on todennäköisintä hoidon alussa ja se voi olla voimakasta, jos potilaalla on sydänsairaus ja/tai samanaikainen verenpainelääkitys (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset esitetään seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti:

Hyvin yleiset:	≥ 1/10
Yleiset:	≥ 1/100 ja < 1/10
Melko harvinaiset:	≥ 1/1 000 ja < 1/100
Harvinaiset:	≥ 1/10 000 ja < 1/1 000
Hyvin harvinaiset:	< 1/10 000 mukaan lukien yksittäiset raportit
Tuntematon:	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleiset	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Hermosto	pyörrytys/ heitehuimaus, päänsärky	kiertohuimaus, pyörtyminen		
Veri ja imukudos				neutropenia, trombosytopenia
Sydän		takykardia	angina pectoris potilailla, joilla on sepelvaltimotauti	eteisvärinä

	Yleiset	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Verisuonisto		posturaalinen hypotensio (ks. kohta 4.4), punastelu		
Silmät				pienen pupillin syndrooman variantti (ks. kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		nuha		
Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu	ripuli		
Maksa ja sappi				maksasoluvaurio, kolestaattinen maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudokset		ihottuma, kutina	nokkosihottuma, angioedeema	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	heikkous	turvotus, rintakipu		
Sukupuolielimet ja rinnat			priapismi	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas on toimitettava sairaalaan ja pidettävä makuuasennossa ja tavanomainen hypotension hoito on aloitettava.

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

Alfutsosiinia on vaikea eliminoida dialysoimalla, koska se sitoutuu voimakkaasti proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergisiä alfareseptoreita salpaavat lääkkeaineet, ATC-koodi: G04CA01

Alfutsosiini on oraalisesti aktiivinen kinatsoliinijohdos.

Se on postsynaptisten alfa₁-adrenergisten reseptorien selektiivinen salpaaja.

Farmakologisissa *in vitro* -tutkimuksissa alfutsosiini on osoitettu vaikuttavan selektiivisesti alfa₁-adrenergisiin reseptoreihin eturauhasessa, virtsarakon kaulassa ja virtsaputkessa.

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kliiniset oireet johtuvat infravesikaalisesta ahtaumasta, jota aiheuttavat sekä anatomiset (staattiset) että toiminnalliset (dynaamiset) tekijät. Toiminnallinen ahtauma johtuu eturauhasen sileän lihaksen jännitteestä, jota alfa₁-adrenergiset reseptorit välittävät. Alfa₁-adrenergisten reseptorien aktivointi saa aikaan sileän lihaksen supistumisen ja lisää eturauhasen, eturauhasen kapselin, virtsaputken ja virtsarakon kaulan tonusta, mikä samalla lisää virtausvastusta. Tämä aiheuttaa virtauksen ahtauman ja mahdollisesti toissijaisia virtsarakon toimintahäiriöitä.

Alfa₁-adrenergisten reseptorien salpaaminen vähentää infravesikaalista ahtaumaa vaikuttamalla suoraan eturauhasen sileään lihakseen.

In vivo -eläinkokeissa alfutsosiini on osoitettu alentavan painetta virtsaputkessa ja siten virtausvastusta virtsatessa. Alfutsosiini on osoittanut rottatutkimuksissa toiminnallista uroselektiivisyyttä vähentämällä virtsaputken painetta, kun tajuissaan oleville normotensiivisille rotille on annettu alfutsosiinia annoksina, jotka eivät vaikuta verenpaineeseen.

Ihmisillä alfutsosiini parantaa virtsausparametrejä vähentämällä virtsaputken tonusta ja rakon ulosvirtausvastusta ja helpottaa rakon tyhjännystä.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa potilailla on ollut eturauhasen hyvänlaatuinen hyperplasia, alfutsosiini on

- lisännyt merkittävästi (keskimäärin 30 %) huippuvirtaamaa (Q_{max}) potilailla, joilla $Q_{max} \leq 15$ ml/s; tämä vaikutus saavutetaan ensimmäisestä annoksesta lähtien
- vähentänyt merkittävästi detrusorlihaksen painetta ja suurentanut virtsaamistarvetta aiheuttavaa virtsavolyymia
- vähentänyt merkittävästi jäännösvirtsan määrää.

Lisäksi on osoitettu, että Xatral CR -valmisteen teho huippuvirtaamaan ja rajalliset vaikutukset verenpaineeseen ovat linjassa valmisteen farmakokineettisten ominaisuuksien kanssa.

Valmisteen teho huippuvirtaamaan säilyy 24 tuntia lääkkeenoton jälkeen.

Näiden edullisten urodynaamisten vaikutusten on selvästi osoitettu helpottavan virtsaamisoireita, esim. virtsarakon täyttymiseen (ärsytysoireet) ja tyhjentymiseen (ahtaumaoireet) liittyviä oireita.

Alfutsosiinia saaneille potilaille on ilmennyt harvemmin akuuttia virtsaumpea kuin potilaille, jotka eivät ole käyttäneet alfutsosiinia.

Alfutsosiini 10 mg:n on osoitettu lisäävän spontaanin virtsaamisen onnistumisen todennäköisyyttä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvän ensimmäisen akuutin virtsaummen jälkeen.

Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa lääketutkimuksessa, jossa oli mukana 357 potilasta, katetrin poiston jälkeen 61,9 % potilaista onnistui virtsaamaan alfutsosiiniryhmässä ja 47,9 % lumeryhmässä ($p = 0,012$). Tämä 29 %:n suhteellinen lisäys virtsaamisen onnistumisessa on kliinisesti merkittävä, koska suurempi osa potilaista voidaan kotiuttaa ilman katetria.

Korkean riskin ryhmässä (poistettu virtsamäärä > 1 000 ml) onnistuneen virtsaamisen suhteellinen lisäys alfutsosiiniryhmässä lumeryhmään verrattuna oli jopa suurempi kuin kliinisesti merkittävä muutos kokonaisuudessaan.

Pediatriset potilaat

Xatral CR -deppotabletteja ei ole tarkoitettu lapsille (ks. kohta 4.2).

Alfutsosiinihydrokloridin tehoa ei voitu osoittaa kahdessa tutkimuksessa, jotka tehtiin 197 potilaalle (ikä 2-16 vuotta), joilla oli neurologinen detrusorlihaksen kohonnut sulkupaine (Detrusor Leak Point Pressure, LPP ≥ 40 cm H₂O). Potilaat saivat alfutsosiinihydrokloridia 0,1 mg/kg/vrk tai 0,2 mg/kg/vrk lapsille sopivina lääkemuotoina.

5.2 Farmakokineetiikka

Depottabletteja käytettäessä alfutsosiinin farmakokineettinen profiili on seuraavanlainen:

- Alfutsosiinin suhteellinen hyötyosuus on keskimäärin 104,4 % siitä, mitä se on käytettäessä nopeasti vapautuvaa lääkemuotoa (2,5 mg kolme kertaa päivässä) terveille keski-ikäisille. Alfutsosiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 9 tunnin kuluttua lääkkeen annosta (nopeasti vapautuvaa lääkemuotoa käytettäessä 1,0 tunnin kuluttua).
- Eliminaation puoliintumisaika on 9,1 tuntia.
- Lääkeainepitoisuudet ovat yhdenmukaisia, kun lääke otetaan aterian jälkeen.
- Aterian jälkeen otettuna C_{max} - ja C_{min} -arvot ovat keskimäärin 13,6 (SD = 5,6) ja 3,1 (SD = 1,6) ng/ml. AUC_{0-24} -arvo on keskimäärin 194 (SD = 75) ng.h/ml. Tasainen pitoisuus on havaittavissa 3–14 tunnin aikavälillä, jolloin pitoisuus on 11 tunnin ajan yli 8,1 ng/ml (C_{av}).
- Farmakokineettiset arvot (C_{max} ja AUC) eivät ole terveillä yli 65-vuotiailla potilailla sen suuremmat kuin terveillä keski-ikäisillä.
- Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä C_{max} - ja AUC-arvojen keskiarvot ovat kohtalaisesti normaalia suuremmat, mutta eliminaation puoliintumisaika ei kuitenkaan muutu. Tämän farmakokineettisen profiilin muutoksen ei ole katsottu olevan kliinisesti merkitsevää. Näin ollen se ei aiheuta tarvetta annoksen muuttamiseen.

Noiin 90 % alfutsosiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Alfutsosiini metaboloituu laajalti maksassa, ja vain noin 11 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Suurin osa inaktiiveista metaboliiteista erittyy ulosteeseen (75–91 %).

Metaboliset yhteisvaikutukset: CYP3A4 on maksan pääasiallinen entsyymi, joka osallistuu alfutsosiinin metaboliaan. Ketokonatsoli on voimakas CYP3A4-entsyymin inhibiittori. Aterian jälkeisessä toistuvassa annossa 200 mg ketokonatsolia 7 päivän ajan havaittiin alfutsosiinin 10 mg:n C_{max} - (2,11-kertainen) ja AUC_{last} -arvojen (2,46-kertainen) suurenemista. Muut parametrit, kuten t_{max} ja $t_{1/2}$, eivät muuttuneet. Toistuva anto 400 mg ketokonatsolia 8 päivän ajan suurensi alfutsosiinin C_{max} -arvon 2,3-kertaiseksi. AUC_{last} -arvo suureni vastaavasti 3,2-kertaisiksi (ks. kohta 4.5).

Krooninen sydämen vajaatoiminta ei vaikuta alfutsosiinin farmakokineettiseen profiiliin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Useilla eläinlajeilla tehdyissä kokeissa valmiste on toistuvasti annettuna ollut hyvin siedetty.

Eläinkokeissa on käytetty sekä lyhyt- että pitkäaikaishoidossa annoksia, jotka ovat olleet jopa 1 000-kertaisia ihmiselle suositeltuihin annoksiin verrattuna.

Karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa ekvipotenttien maksimiannosten ei ole havaittu lisäävän syöpäriskiä tai aiheuttavan sikiötoksisuutta. Valmisteella ei ole todettu olevan mutageenista vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyyliselluloosa

Hydrattu risiiniöljy

Hypromelloosi

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni

Hydratoitu kolloidinen piidioksidi

Mannitoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

10, 30, 90 tablettia Al/PVC-läpipainopakkauksessa ja kotelossa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkuj a 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13973

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.8.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.8.2017