

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm 10 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti 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 hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvien oireiden hoito sekä lisähoitona virtsarakon katetroinnin yhteydessä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvässä akuutissa virtsaummassa ja jatkohoitona katetrin poistamisen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu: Yksi depottabletti (10 mg) kerran vuorokaudessa ilta-aterian jälkeen.

Akuutti virtsaumpi: Yksi depottabletti (10 mg) kerran vuorokaudessa aterian jälkeen alkaen ensimmäisestä katetrintipäivästä ja jatkuen katetrin poistamisen jälkeen, ellei akuutti virtsaumpi palaa tai tauti etene.

Depottabletti niellään kokonaisuutena riittävän vesimäärän kera.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

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).

Heikentynyt maksan toiminta

Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm 10 mg depottabletit ovat kontraindikoituja potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Alfutsosiinin tehoa ei ole osoitettu 2–16-vuotiaalla lapsilla (ks. kohta 5.1). Näin ollen alfutsosiinia ei ole tarkoitettu käytettäväksi pediatristen potilaiden hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sairaudet, joihin liittyy ortostaattista hypotensiota.
- Maksan vajaatoiminta.
- Käyttö yhdessä muiden alfa 1-reseptorin salpaajien kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Alfutsosiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta verenpainelääkitystä tai nitraatteja käyttävillä potilailla. 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.

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu voimakasta verenpaineen laskua potilailla, joilla on ennestään riskitekijöitä (esimerkiksi taustalla oleva sydänsairaus ja/tai samanaikainen verenpainelääkitys). Verenpaineen laskun ja siihen liittyvien haittavaikutusten riski voi olla suurempi iäkkäillä potilailla.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa alfutsosiinia potilaille, joilla on esiintynyt huomattavaa hypotensiota muiden alfa 1-reseptorin salpaajien käytön yhteydessä.

Sepelvaltimotautipotilailla sydämen vajaatoiminnan hoitoa jatketaan. Alfutsosiinihoito on syytä keskeyttää, jos angina pectoris -oireet palaavat tai pahenevat.

Kuten muitakin alfa 1-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.

Alfutsosiinin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, proteaasin estäjien, klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin) samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5). Alfutsosiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti tunnetusti QTc-aikaa pidentävien CYP3A4:n estäjien (kuten itrakonatsolin ja klaritromysiinin) kanssa, ja alfutsosiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä suositellaan, jos tällaisten lääkevalmisteiden käyttö aloitetaan.

IFIS-oireyhtymää (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) on havaittu kaihihileikkauksen yhteydessä joillakin tamsulosiinihoitoa saavilla tai sitä aiemmin saaneilla potilailla. Yksittäisiä tapauksia on todettu myös muita alfa 1-adrenoseptorisalpaajia käyttäneillä potilailla, joten mahdollista luokkavaikutusta ei voida poissulkea. Koska IFIS-oireyhtymä saattaa lisätä harmaakaihihileikkaukseen liittyviä komplikaatioita itse toimenpiteen aikana, on silmäkirurgin ennen leikkausta saatava tietää käyttääkö potilas parhaillaan, tai onko hän aiemmin käyttänyt, jotakin alfa 1-reseptorin salpaajaa.

Kuten muidenkin alfa 1-reseptorin salpaajien käytön yhteydessä, on priapismia (kivulias, pitkittynyt erektio, joka ei liity seksuaaliseen aktiivisuuteen, ks. kohta 4.8) raportoitu myös alfutsosiinihoidon yhteydessä. Koska tila voi ilman asianmukaista hoitoa johtaa pysyvään impotenssiin, on potilaita ohjeistettava hakeutumaan lääkärin hoitoon välittömästi, jos erektio kestää yli 4 tunnin ajan.

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.

Apuaineet

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamisia tai farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia alfutsosiinin ja seuraavien vaikuttavien aineiden välillä ei ole havaittu terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetuissa tutkimuksissa: varfariini, digoksiini, hydroklooritiatsidi ja atenololi.

Yleisanestesia-aineiden anto alfutsosiinihoitoa saavalle potilaalle voi johtaa verenpaineen epävakauteen.

Vasta-aiheet yhdistelmät:

- Alfa 1-reseptorin salpaajat (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, joita ei suositella:

- Voimakkaat CYP3A4:n estäjät, kuten itrakonatsoli, ketokonatsoli, proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri), klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni, sillä veren alfutsosiinipitoisuus voi nousta (ks. kohta 4.4).

Yhdistelmät, jotka tulee ottaa huomioon:

- Verenpainelääkkeet (ks. kohta 4.4)
- Nitraatit (ks. kohta 4.4).

Ketokonatsoli: Toistetut 200 mg:n päivittäiset ketokonatsoliannokset seitsemän päivän ajan johtivat C_{max} -arvon 2,1-kertaiseen suurenemiseen ja alfutsosiinialtistuksen 2,5-kertaiseen suurenemiseen, kun lääke annettiin aterian yhteydessä. Muut parametrit, kuten t_{max} ja $t_{1/2}$, eivät muuttuneet. Päivittäisten 400 mg:n ketokonatsoliannosten jälkeen alfutsosiinin C_{max} - ja $AUC_{(last)}$ -arvot suurenivat 2,3- ja 3,2-kertaisiksi (ks. kohta 5.2).

Ks. myös kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei oleellinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tietoja reaktiokykyä heikentävistä vaikutuksista ei ole saatavilla.

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.

Haittavaikutustaulukko

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, trombosytopenia
- **Hermosto**
Yleiset: heikotus, väsymys, heitehuimaus, päänsärky
Melko harvinaiset: kiertohuimaus, uneliaisuus
- **Silmät**
Melko harvinaiset: näön heikkeneminen
Tuntematon: IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, ks. kohta 4.4)
- **Sydän**
Melko harvinaiset: pyörtyminen (etenkin hoidon alussa, jos annos on liian suuri tai jos hoito aloitetaan uudestaan lyhyen tauon jälkeen), takykardia, sydämentykytys
Hyvin harvinaiset: angina pectoris, etenkin potilailla, joilla on sepelvaltimotauti (ks. kohta 4.4)
Tuntematon: eteisvärinä
- **Verisuonisto**
Melko harvinaiset: 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
Melko harvinaiset: oksentelu, ripuli, suun kuivuminen
- **Maksa ja sappi**
Tuntematon: maksasoluvaurio, kolestaattinen maksasairaus

- **Iho ja ihonalainen kudος**
Melko harvinaiset: ihottuma (urtikaria, eksanteema), kutina
Hyvin harvinaiset: angioedeema
- **Munuaiset ja virtsatiet**
Melko harvinaiset: virtsan pidätyskyvyttömyys
- **Sukupuolielimet ja rinnat**
Tuntematon: priapismi
- **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**
Yleiset: voimattomuus, huonovointisuus
Melko harvinaiset: rintakipu, turvotus, kuumat aallot

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 suositellaan tavanomaista hoitoa sairaalassa, kuten nesteytystä ja vasopressoreita. Potilas on pidettävä makuuasennossa. Merkittävän hypotension yhteydessä asianmukainen korjaava hoito voi olla suoraan verisuonten lihassäikeisiin vaikuttava vasokonstriktori. Alfutsosiinia on vaikea eliminoida dialysoimalla, koska se sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Lääkehiiltä on annettava mahdollisen vatsahuuhtelun jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Alfutsosiini on rasemaatti ja oraalinen kinatsoliini johdos, joka salpaa selektiivisesti postsynaptisia alfa1-reseptoreita.

Farmakologisissa *in vitro* -tutkimuksissa alfutsosiinin on osoitettu vaikuttavan selektiivisesti alfa1-reseptoreihin virtsarakon, virtsaputken ja eturauhasen muodostamalla kolmiomaisella alueella. Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kliiniset oireet eivät johdu ainoastaan eturauhasen koosta, vaan myös postsynaptisia alfareseptoreja aktivoivista sympatomimeettisistä hermoimpulsseista, jotka lisäävät jännitystä alempien virtsateiden sileässä lihaksissa. Alfutsosiinihoito relaksoi sileää lihasta mikä parantaa virtsan virtausta.

Kliininen näyttö uroselektiivisyydestä on osoitettu kliinisellä teholla ja hyvällä turvallisuusprofiililla alfutsosiinilla hoidetuilla miehillä, myös iäkkäillä potilailla ja verenpainepotilailla.

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

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa eturauhasen hyvänlaatuista liikakasvua sairastavilla potilailla alfutsosiini on:

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

Huippuvirtaamaan kohdistuva vaikutus säilyy 24 tunnin ajan lääkkeen otosta.

Näiden urodynaamisten vaikutusten on osoitettu parantavan alavirtsateiden oireita, eli täyttymisen tunnetta (ärsytystä) sekä virtsaamisvaikeuksia (ahtauttavia oireita). Akuuttia virtsaumpea on ilmennyt harvemmin alfutsosiinihoitoa saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka eivät ole käyttäneet alfutsosiinia. Alfutsosiinin on lisäksi osoitettu lisäävän spontaanin virtsaamisen onnistumisen todennäköisyyttä ensimmäisen eturauhasen hyvänlaatuiseen liikakasvuun liittyneen akuutin virtsaummen yhteydessä asetetun katetrin poistamisen jälkeen. Lumelääkkeeseen verrattuna alfutsosiini on myös vähentänyt uusiutuneen virtsaummen vaatimaa leikkausta 3–6 kuukauden ajan.

Pediatriset potilaat

Alfuzosin hydrochlorid ratiopharm -depottabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi pediatristen 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 ≥ 40 cm H₂O). Näissä tutkimuksissa potilaille annettiin joko 0,1 mg tai 0,2 mg alfutsosiinihydrokloridia/kg/vrk lapsille sopivina lääkemuoitoina.

5.2 Farmakokineetiikka

Alfutsosiini

Alfutsosiiniin farmakokineetiikka on terapeuttisella annostusalueella lineaarinen. Biologinen hyötyosuus on 64 %, kun lääkettä annetaan välittömästi lääkeainetta vapauttavana lääkemuoitona (2,5 mg). Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–6 tunnin kuluessa lääkkeen otosta. Tunnusomaista farmakokineettiselle profiilille on lääkepitoisuuden laaja yksilöllinen vaihtelu plasmassa (seitsenkertainen). Lääkkeen puoliintumisaika plasmassa on noin 5 tuntia (1–10 tuntia). Ruokailu lääkkeen onon yhteydessä ei vaikuta alfutsosiinin farmakokineettiseen profiiliin.

Lääkeaineen proteiineihin sitoutumisen aste on noin 90 %. Alfutsosiini poistuu metaboloitumalla, erittymällä munuaisteitse ja todennäköisesti myös sapen kautta. Laajan maksametabolian jälkeen suurin osa metaboliiteista erittyy ulosteeseen (75–91 %). CYP3A4 on pääasiallinen 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. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt. Havaintojen mukaan C_{\max} kaksinkertaistuu ja AUC kolminkertaistuu. Biologinen hyötyosuus suurenee verrattuna terveisiin, vapaaehtoisin koehenkilöihin.

Iäkkäillä henkilöillä lääkkeen biologinen hyötyosuus on tavallista suurempi, mikä johtaa korkeampiin huippupitoisuuksiin plasmassa. Puoliintumisaika säilyy kuitenkin ennallaan.

10 mg:n depottabletit

Depottablettien suhteellinen biologinen hyötyosuus on keski-ikäisillä terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä keskimäärin 104,4 % verrattuna välittömästi lääkeainetta vapauttavaan lääkemuotoon (2,5 mg x 3/vrk). Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 9 tunnin kuluttua annostelusta, verrattuna 1,0 tuntiin välittömästi lääkeainetta vapauttavalla lääkemudolla.

Eliminaation näennäinen puoliintumisaika on 9,1 tuntia.

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

Ruokailun jälkeen C_{max} on keskimäärin 13,6 ng/ml (keskihajonta = 5,6) ja $C_{through}$ 3,2 ng/ml (keskihajonta = 1,6). AUC_{0-24} on keskimäärin 194 ng•h/ml (keskihajonta = 75).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden henkilöiden farmakokineettiset parametrit (C_{max} ja AUC) eivät ole suuremmat kuin terveillä, keski-ikäisillä, vapaaehtoisilla koehenkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi (E 464)

Povidoni K25

Magnesiumstearaatti (E 470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus:

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 lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21791

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.8.2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.4.2024

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, odrajerad tablett med fasade kanter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttliga till svåra symtom vid benign prostatahyperplasi (BPH), inklusive kompletterande behandling vid kateterisering av uretra i samband med akut urinretention (AUR) vid BPH och fortsatt behandling efter borttagande av kateter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Benign prostatahyperplasi: 1 depottablett (10 mg) en gång dagligen efter kvällsmåltiden.

Akut urinretention: 1 depottablett (10 mg) en gång dagligen efter måltid från och med den första dagen med kateter. Behandlingen fortsätter efter borttagande av kateter såvida inte recidiv av AUR tillstötter eller sjukdomen försämras.

Depottabletten ska sväljas hel med en tillräcklig mängd vatten.

Äldre (över 65 år)

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

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 (se avsnitt 4.3).

Pediatrik 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 pediatrik population.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tillstånd med ortostatisk hypotension.
- Nedsatt leverfunktion.
- Kombination med andra alfa-1-blockerare.

4.4 Varningar och försiktighet

Alfuzosin får inte ges till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) på grund av att kliniska säkerhetsdata saknas för denna patientgrupp.

Alfuzosin bör ges med försiktighet till patienter som behandlas med antihypertensiva medel eller nitrater. 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.

Vid uppföljning efter marknadsföring har uttalat blodtrycksfall rapporterats hos patienter med riskfaktorer sedan tidigare (såsom underliggande hjärtsjukdomar och/eller samtidig behandling med blodtryckssänkande medel). Risken för att utveckla hypotension och relaterade biverkningar kan vara större hos äldre personer.

Försiktighet skall iaktas när alfuzosin ges till patienter som har svarat uttalat hypotensivt på andra alfa-1-blockerande medel.

Vid behandling av patienter med kranskärslssjukdom ska den specifika behandlingen av hjärtsvikt fortsätta. Om patientens symtom på angina pectoris återkommer eller förvärras, ska behandlingen med alfuzosin avbrytas.

Alfuzosin ska, liksom övriga alfa-1-blockerande 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.

Samtidig användning av alfuzosin och potenta CYP3A4-hämmare (såsom itraconazol, ketokonazol, proteashämmare, klaritromycin, telitromycin och nefazodon) bör undvikas (se avsnitt 4.5). Alfuzosin ska inte användas tillsammans med CYP3A4-hämmare som är kända för att öka QTc-intervall (t.ex. itraconazol och klaritromycin), och ett tillfälligt uppehåll i alfuzosinbehandlingen rekommenderas om behandling med sådana läkemedel initieras.

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 tamsulosin. Enstaka rapporter har noterats även för andra alfa-1-blockerare, och därför kan en klasseffekt inte uteslutas. Eftersom IFIS kan leda till ökade komplikationer under gråstarrsoperationer, ska ögonkirurgen före operationen informeras om eventuell pågående eller tidigare behandling med alfa-1-blockerare.

I likhet med andra alfa-adrenerga antagonister har även alfuzosin förknippats med priapism (ihållande smärtsam peniserektion som inte är relaterad till sexuell aktivitet, se avsnitt 4.8). Eftersom detta tillstånd utan adekvat behandling kan leda till permanent impotens, bör patienter uppmanas att omedelbart uppsöka läkare vid fall av en erektion som kvarstår längre än 4 timmar.

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.

Hjälpämnen

Laktos

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

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

Administration av allmänanestetika till patienter som står på alfuzosin kan leda till instabilt blodtryck.

Kontraindicerade kombinationer:

- Alfa-1-receptorblockerande medel (se avsnitt 4.3).

Kombinationer som inte rekommenderas:

- Potenta CYP3A4-hämmare, såsom itraconazol, ketokonazol, proteashämmare (t.ex. ritonavir), klaritromycin, telitromycin och nefazodon, eftersom nivåerna av alfuzosin i blodet kan öka (se avsnitt 4.4).

Kombinationer som bör observeras extra noga:

- Antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.4)
- Nitrat (se avsnitt 4.4).

Ketokonazol: Upprepade dagliga doser på 200 mg ketokonazol i 7 dagar resulterade i en 2,1-faldig ökning av C_{max} och en 2,5-faldig ökning av exponeringen för alfuzosin 10 mg vid administrering efter födointag. Andra parametrar såsom t_{max} och $t_{1/2}$ påverkades inte.

Ökningen av alfuzosins C_{max} och $AUC_{(last)}$ efter upprepade doser av ketokonazol 400 mg dagligen var 2,3-faldig respektive 3,2-faldig (se avsnitt 5.2).

Se även avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Data gällande eventuella negativa effekter på reaktionsförmågan 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.

Biverkningstabell

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, trombocytopeni

- **Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga: matthet/trötthet/yrsel, huvudvärk

Mindre vanliga: svindel, dåsighet

- **Ögon**

Mindre vanliga: synnedläggning

Ingen känd frekvens: IFIS ("Intraoperative Floppy Iris Syndrome", se avsnitt 4.4)

- **Hjärtsjukdomar**

Mindre vanliga: synkope (initialt, framför allt vid för hög dos, eller vid återupptagen behandling efter ett kortare avbrott), takykardi, palpitationer

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

Ingen känd frekvens: förmaksflimmer

- **Vaskulära sjukdomar**

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

- **Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar**

Mindre vanliga: rinit

- **Magtarmkanalen**

Vanliga: buksmärtor, illamående, dyspepsi

Mindre vanliga: kräkningar, diarré, muntorrhet

- **Lever och gallvägar**

Ingen känd frekvens: hepatocellulär skada, kolestatisk leversjukdom

- **Sjukdomar i hud och subkutan vävnad**

Mindre vanliga: hudutslag (urtikaria, exantem), klåda

Mycket sällsynta: angioödem

- **Njur- och urinvägssjukdomar**

Mindre vanliga: urininkontinens

- **Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst**
Ingen känd frekvens: priapism
- **Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället**
Vanliga: asteni, sjukdomskänsla
Mindre vanliga: bröstsmärtor, ödem, värmevallningar.

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 rekommenderas konventionell behandling på sjukhus såsom parenteral vätsketillförsel och blodtryckshöjande läkemedel. Patienten bör placeras i ryggläge. Vid fall av betydande hypotension kan en lämplig korrigerande behandling vara någon vasokonstriktor med direkt inverkan på den glatta kärlmuskulaturen. Alfuzosin är svårt att avlägsna med dialys på grund av ämnets höga proteinbindningsgrad. Medicinskt kol bör ges efter eventuell ventrikelsköljning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa-adrenoreceptorantagonister
ATC-kod: G04CA01

Alfuzosin, som är ett racemat, är ett peroralt kinazolinderivat som selektivt blockerar postsynaptiska alfa-1-receptorer.

In vitro-studier har bekräftat substansens selektivitet på alfa-1-receptorerna i det triangelformade området som omfattar urinblåsa, uretra och prostatakörtel.

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 förbättrar tömningsfunktionen hos människa genom att minska uretraltonus och avflödesmotståndet i blåsan, vilket underlättar blåstömningen.

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

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

Effekten på det maximala urinflödet har observerats i upp till 24 timmar efter intag.

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.

En lägre frekvens av akut urinretention har observerats hos alfuzosinbehandlade patienter jämfört med obehandlade patienter. Alfuzosin ökade även signifikant antalet spontana, normala blåstömningar efter borttagande av katetern hos män med en första episod av AUR relaterad till BPH. I jämförelse med placebo reducerade alfuzosin även behovet av kirurgi vid AUR-recidiv i upp till 3–6 månader.

Pediatrik population:

Alfuzosin hydroklorid 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 ≥ 40 cm H₂O) med neurologiskt ursprung kunde ej någon effekt av alfuzosinhydroklorid 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

Alfuzosin uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska dosområdet. Biotillgängligheten är 64 % vid administrering av en läkemedelsform (2,5 mg) med omedelbar frisättning. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 0,5 - 6 timmar efter administrerad dos. Den farmakokinetiska profilen karakteriseras av stora interindividuella fluktuationer (sjufaldig) i plasmakoncentrationerna. Halveringstiden i plasma är ca 5 timmar (1 - 10 timmar). Den farmakokinetiska profilen förändras ej då alfuzosin intas tillsammans med föda.

Plasmaproteinbindningsgraden är cirka 90 %. Alfuzosin elimineras via metabolism, renal utsöndring samt troligen även bilär utsöndring. Efter omfattande metabolisering i levern, återfinns majoriteten av metaboliterna i feces (75–91 %). CYP3A4 är den huvudsakliga enzymisoformen som är involverad i metabolismen av alfuzosin (se avsnitt 4.5). Ingen av metaboliterna har farmakologisk aktivitet.

Distributionsvolym och clearance ökar vid nedsatt njurfunktion, möjligen beroende på minskad proteinbindningsgrad. Halveringstiden är dock oförändrad. Hos patienter med grav leverinsufficiens förlängs halveringstiden. C_{\max} fördubblas, AUC ökar trefaldigt och biotillgängligheten ökar i förhållande till den hos friska frivilliga.

Äldre personer har högre biotillgänglighet, vilket leder till högre maximala plasmakoncentrationer, men halveringstiden förblir oförändrad.

Depottabletter på 10 mg

Medelvärde för den relativa biotillgängligheten är 104,4 % jämfört med en läkemedelsform med omedelbar frisättning (2,5 mg tre gånger dagligen) hos medelålders friska frivilliga försökspersoner. Maximal plasmakoncentration uppnås 9 timmar efter administrering jämfört med 1,0 timme för en läkemedelsform med omedelbar frisättning.

Den skenbara eliminationshalveringstiden är 9,1 timmar.
Studier har visat att en jämn farmakokinetisk profil erhålls när läkemedlet administreras efter måltid.

När läkemedlet administreras efter en måltid är C_{\max} och C_{through} i medeltal 13,6 (SD = 5,6) och 3,2 (SD = 1,6) ng/ml respektive. AUC_{0-24} är i genomsnitt 194 (SD = 75) ng•h/ml.

Äldre patienter

Jämfört med friska medelålders frivilliga, ökar inte de farmakokinetiska parametrarna (C_{\max} och AUC) hos äldre personer.

Nedsatt njurfunktion

Jämfört med personer med normal njurfunktion, är medelvärdet för C_{\max} och AUC måttligt förhöjda hos patienter med försämrad (nedsatt) njurfunktion utan att den skenbara eliminationshalveringstiden påverkas. Denna förändring i den farmakokinetiska profilen anses inte klinisk relevant för patienter med kreatininclearance > 30 ml/min.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter 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

Datum för det första godkännandet: 14.8.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 5.9.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.4.2024