

# 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  $\geq 30$  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 alfa<sub>1</sub>-salpaajien samanaikainen käyttö.
- Maksan vajaatoiminta.

### 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 alfa<sub>1</sub>-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 alfa<sub>1</sub>-adrenergisten reseptorien salpaajaan.

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

Alfutsosiinia, kuten kaikkia alfa<sub>1</sub>-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.

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 QT-aikaa pidentävien CYP3A4:n estäjien (kuten itrakonatsolin ja klaritromysiinin) kanssa, ja alfutsosiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä suositellaan, jos tällaisten lääkevalmisteiden käyttö aloitetaan.

Priapismia on raportoitu alfa<sub>1</sub>-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 alfa<sub>1</sub>-adrenoseptorisalpaajia käyttäneillä potilailla. Oireyhtymä saattaa lisätä leikkauskomplikaatioiden riskiä, joten harmaakaihileikkausta suunniteltaessa leikkaavan lääkärin ja hoitohenkilökunnan on selvítettävä, käyttääkö potilas parhaillaan tai onko hän aiemmin käyttänyt

jotain alfa<sub>1</sub>-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:

- Alfa<sub>1</sub>-adrenergisten reseptorien salpaajat (ks. kohta 4.3)

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- Voimakkaat CYP3A4-estäjät, kuten itrakonatsoli, ketokonatsoli, proteaasin estäjät, klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni, sillä veren alfutsosiinipitoisuus voi suurentua (ks. kohta 4.4).

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 valmisteen 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
--	---------	-------------------	-------------------	------------

	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Hyvin harvinaiset</b>	<b>Tuntematon</b>
Hermosto	pyörrytys/ heitehuimaus, päänsärky	kiertohuimaus, pyörtyminen		
Veri ja imukudos				neutropenia, trombosytopenia
Sydän		takykardia	angina pectoris potilailla, joilla on sepelvaltimotauti	eteisvärinä
Verisuonisto		posturaalinen hypotensio (ks. kohta 4.4), punastelu		
Silmät				pienen pupillin syndrooman variantti (ks. kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välkarsina		nuha		
Ruoansulatus- elimistö	pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu	ripuli		
Maksa ja sappi				maksasoluvaurio, kolestaattinen maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudos		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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 lääkeaineet, ATC-koodi: G04CA01

Alfutsosiini on oraalisesti aktiivinen kinatsoliinjohdos.

Se on postsynaptisten alfa<sub>1</sub>-adrenergisten reseptorien selektiivinen salpaaja.

Farmakologisissa *in vitro* -tutkimuksissa alfutsosiinin on osoitettu vaikuttavan selektiivisesti alfa<sub>1</sub>-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 alfa<sub>1</sub>-adrenergiset reseptorit välittävät. Alfa<sub>1</sub>-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.

Alfa<sub>1</sub>-adrenergisten reseptorien salpaaminen vähentää infravesikaalista ahtaumaa vaikuttamalla suoraan eturauhasen sileään lihakseen.

*In vivo* -eläinkokeissa alfutsosiinin 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 tyhjennystä.

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 kokonaisaineistossa.

### *Pediatriset potilaat*

Xatral CR -depottabletteja 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  $\geq$  40 cm H<sub>2</sub>O). Potilaat saivat alfutsosiinihydrokloridia 0,1 mg/kg/vrk tai 0,2 mg/kg/vrk lapsille sopivina lääkemuooina.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Depottabletteja käytettäessä alfutsosiinin farmakokineettinen profiili on seuraavanlainen:

- Alfutsosiinin suhteellinen hyötyosuus on keskimäärin 104,4 % siitä, mitä se on käytettäessä nopeasti vapautuvaa lääkemuooina (2,5 mg kolme kertaa päivässä) terveille keski-ikäisille. Alfutsosiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 9 tunnin kuluttua lääkkeen annosta (nopeasti vapautuvaa lääkemuooina 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 merkitsevä. Näin ollen se ei aiheuta tarvetta annoksen muuttamiseen.

Noin 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  
Revontulenkkuja 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**

9.6.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

XATRAL® CR 10 mg depottablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 10 mg alfuzosinhydroklorid.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Rund, bikonvex depottablett i tre skikt (med ett vitt skikt mellan två gula skikt). 8 mm i diameter.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av funktionella symtom vid benign prostatahyperplasi (BPH).  
Kompletterande behandling vid kateterisering av urinblåsan i samband med akut urinretention (AUR) vid BPH.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### *Vuxna*

BPH: Dosrekommendationen är en Xatral CR 10 mg depottablett en gång dagligen efter måltid.

AUR: En 10 mg depottablett en gång dagligen efter måltid från första kateteriseringsdagen. Effekt vid långvarig behandling av AUR har inte påvisats.

#### *Äldre patienter (över 65-åringar) och patienter med nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiska och kliniska säkerhetsdata visar att den vanliga dosen kan användas för behandling av både äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min) (se avsnitt 5.2). Xatral CR 10 mg depottabletter ska inte ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) mot bakgrund av att kliniska säkerhetsdata saknas för denna patientgrupp.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Användning av Xatral CR 10 mg depottabletter är kontraindicerad för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrisk population*

Effekt av Xatral CR har inte kunnat påvisas hos barn i åldern 2 till 16 år (se avsnitt 5.1). Därför är Xatral CR depottabletter inte indicerade för användning i pediatrik population.

Tabletterna ska sväljas hela.



### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Ortostatisk hypotension.
- Kombination med andra alfa<sub>1</sub>-blockerare.
- Nedsatt leverfunktion.

### 4.5 Varningar och försiktighet

Xatral CR 10 mg depottabletter ska inte ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) mot bakgrund av att kliniska säkerhetsdata saknas för denna patientgrupp.

Alfuzosin bör ges med försiktighet till patienter som står på antihypertensiva medel eller nitrater, eller till patienter med symtomatisk ortostatisk hypotension.

Vid användning av alfuzosin, liksom vid användning av andra alfa<sub>1</sub>-blockerare, kan vissa patienter utveckla postural hypotension med eller utan symtom ( yrsel, trötthet, svettning) inom några timmar efter administrering, särskilt om blodtryckssänkande medel används samtidigt. I detta fall måste patienten lägga sig ner tills symtomen har gått över fullständigt. Effekterna är övergående, inträffar i början av behandlingen och utgör oftast inget hinder för fortsatt behandling. Vid uppföljning efter lansering har uttalat blodtrycksfall rapporterats hos patienter med riskfaktorer sedan tidigare (såsom underliggande hjärtsjukdom och/eller samtidig behandling med blodtryckssänkande medel, se avsnitt 4.8). Patienten måste varnas om risken för dessa effekter. Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av alfuzosin till äldre personer eftersom risken för att utveckla uttalad hypotension och relaterade biverkningar kan vara större hos denna patientgrupp.

Försiktighet ska iaktas när alfuzosin ges till patienter som har svarat uttalat på andra alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorblockerare.

Hos patienter med kranskärslsjukdom ska behandlingen för att förebygga angina pectoris fortsätta. Om angina pectoris återkommer eller förvärras ska behandlingen med alfuzosin avbrytas.

Alfuzosin ska, som övriga alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorblockande medel, användas med försiktighet hos patienter med akut hjärtsvikt.

Lämpligheten för behandling hos patienter med medfödd QT-förlängning, med tidigare känd förvärvad QT-förlängning eller som tar läkemedel kända för att förlänga QT-tiden ska utredas före och under behandling med alfuzosin.

Samtidig användning av alfuzosin och potenta CYP3A4-hämmare (såsom itrakonazol, 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 förlänga QT-tiden (t.ex. itrakonazol och klaritromycin) och ett tillfälligt uppehåll i alfuzosinbehandlingen rekommenderas om behandling med sådana läkemedel initieras.

Priapism har förekommit vid användning av alfa<sub>1</sub>-blockerare, såsom alfuzosin. Patienterna ska förvarnas om hur allvarligt detta tillstånd är. Patienter bör uppmanas att söka omedelbar läkarvård vid en erektion som kvarstår längre än 4 timmar. Om priapism inte behandlas omedelbart kan tillståndet leda till vävnadsskada i penis eller permanent erektil dysfunktion.

IFIS ("Intraoperative Floppy Iris Syndrome", en variant av liten pupill-syndrom) har observerats under kataraktkirurgi hos vissa patienter som behandlas eller tidigare behandlats med tamsulosin. Enstaka rapporter har noterats även för andra alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorblockerare och därför kan en klasseffekt inte uteslutas. Syndromet kan öka risken för operationskomplikationer och därför ska ögonkirurgen och vårdpersonalen i planeringsskedet före kataraktoperationen utreda om patienten har pågående eller

tidigare behandling med alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorblockerare.

Alfuzosin 10 mg depottabletter ska inte ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) mot bakgrund av att kliniska säkerhetsdata saknas för denna patientgrupp.

Alfuzosin 10 mg depottabletter innehåller hjälpämnet hydrerad ricinolja som kan orsaka magbesvär och diarré.

Patienter bör informeras om att tablettorna ska sväljas hela. Andra administreringsätt, såsom att tugga sönder, krossa och tugga samt finfördela eller pulverisera tablettorna ska förbjudas. Felaktig administrering kan leda till oönskad frisläppning och absorption av läkemedlet med risk för biverkningar.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

##### Kontraindicerade kombinationer:

- Alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorblockerare (se avsnitt 4.3).

##### Samtidig användning rekommenderas inte:

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

##### Kombinationer där försiktighet ska iakttas:

- Blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.4).
- Nitrater (se avsnitt 4.4).
- Användning av allmänanestetika samtidigt med alfuzosin kan leda till blodtrycksvariabilitet.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant på grund av den terapeutiska indikationen.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga tillgängliga data om läkemedlets effekter på förmågan att framföra fordon. Biverkningar som yrsel, svindel och svaghet kan förekomma, huvudsakligen i början av behandlingen. Detta bör beaktas vid bilkörning och användning av maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Den vanligaste rapporterade biverkningen är svindel.

Postural hypotension kan inträffa inom några timmar efter intag av läkemedlet. En sänkning av blodtrycket är mest sannolik i början av behandlingen och kan vara uttalad om patienten har en hjärtsjukdom och/eller samtidig blodtryckssänkande medicinering (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna anges enligt följande frekvensklasser:

Mycket vanliga:	≥ 1/10
Vanliga:	≥ 1/100 och < 1/10
Mindre vanliga:	≥ 1/1 000 och < 1/100
Sällsynta:	≥ 1/10 000 och < 1/1 000
Mycket sällsynta:	< 1/10 000, inklusive enskilda rapporter
Ingen känd frekvens:	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Mycket sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
--	----------------	-----------------------	-------------------------	----------------------------

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Mycket sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel/svindel, huvudvärk	rotatorisk yrsel, synkope		
Blodet och lymfsystemet				neutropeni, trombocytopeni
Hjärtat		takykardi	angina pectoris, hos patienter med kranskärslsjukdom	förmaksflimmer
Blodkärl		postural hypotension (se avsnitt 4.4), rodnande		
Ögon				en variant av liten pupill-syndrom (se avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		rinit		
Magtarmkanalen	illamående, buksmärter, kräkningar	diarré		
Lever och gallvägar				hepatocellulär skada, kolestatisk leversjukdom
Hud och subkutan vävnad		hudutslag, pruritus	urtikaria, angioödem	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni	ödem, bröstsmärter		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			priapism	

#### 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA

#### **4.9 Överdoser**

Vid överdos ska patienten föras till sjukhus och hållas i liggande ställning och konventionell behandling av hypotension ska påbörjas.

Vid signifikant hypotension kan lämplig korrigerande behandling vara en vasokonstriktor med direkt inverkan på den glatta muskulaturen i blodkärl.

På grund av hög proteinbindningsgrad är alfuzosin svårt att avlägsna med dialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa-adrenoreceptorantagonister, ATC-kod: G04CA01

Alfuzosin är ett peroralt verkande kinazolinderivat, som selektivt blockerar postsynaptiska alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorer.

Farmakologiska *in vitro*-studier har bekräftat substansens selektivitet på de alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorerna i prostatan, trigonumdelen av urinblåsan (blåshalsen) samt uretra.

De kliniska symtomen vid benign prostatahyperplasi beror på infravesikal stenosis som orsakas av både anatomiska (statiska) och funktionella (dynamiska) faktorer. Funktionell stenosis orsakas av spänningen i prostatans glatta muskulatur, vilken medieras av alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorer. Aktivering av alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorer resulterar i kontraktion av den glatta muskulaturen och ökar tonus i prostatan, prostatakapseln, urinröret och blåshalsen, vilket samtidigt ökar flödesmotståndet. Detta orsakar flödesstenosis och eventuellt sekundär blåsdysfunktion.

Blockering av alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorer minskar infravesikal stenosis genom att direkt påverka den glatta muskulaturen i prostatan.

I djurstudier *in vivo* har alfuzosin visats sänka trycket i urinröret och därmed flödesmotståndet vid urinering. I djurförsök på råttor har alfuzosin visat funktionell uroselektivitet genom att minska uretraltrycket då normotensiva råttor vid medvetande har getts alfuzosin i doser som inte inverkar på blodtrycket.

Hos människa förbättrar alfuzosin tömningsfunktionen genom att minska uretraltonus och avflödesmotståndet i blåsan, och underlättar därmed blåstömningen.

I placebokontrollerade studier på BPH-patienter har alfuzosin

- signifikant ökat maximala urinflödet ( $Q_{max}$ ) med i genomsnitt 30 % hos patienter med  $Q_{max} \leq 15$  ml/s. Denna förbättring observerades från första dosen.
- signifikant minskat detrusortrycket och ökat urinvolymen som ger tvingande trängningar.
- signifikant minskat mängden residualurin.

Dessutom har det visats att effekten av Xatral CR på maximala urinflödet och läkemedlets begränsade effekter på blodtrycket är i linje med produktens farmakokinetiska egenskaper.

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

Dessa fördelaktiga urodynamiska effekter har tydligt visats underlätta urineringsymtom, t.ex. symtom i samband med blåsfyllning (irritationssymtom) och blåstömning (stenosssymtom).

En lägre frekvens av akut urinretention (AUR) har observerats hos alfuzosinbehandlade patienter jämfört med patienter som inte behandlats med alfuzosin.

Alfuzosin 10 mg har visats öka sannolikheten för att spontan urinering ska lyckas efter den första akuta urinretentionen i samband med benign prostatahyperplasi. I en dubbelblind placebokontrollerad läkemedelsstudie på 357 patienter lyckades 61,9 % av patienterna i alfuzosingruppen och 47,9 % i placebogruppen ( $p = 0,012$ ) urinera efter avlägsnande av kateter. Denna relativa ökning med 29 % av lyckad urinering är kliniskt signifikant eftersom en större andel patienter kan skrivas ut från sjukhuset utan kateter.

I högriskgruppen (avlägsnad urinvolymer > 1 000 ml) var den relativa ökningen av lyckad urinering i alfuzosingruppen jämfört med placebogruppen ännu större än den kliniskt signifikanta förändringen i den totala datamängden.

*Pediatrisk population*

Xatral CR depottabletter är inte indicerade för användning i pediatrik population (se avsnitt 4.2).

I de två studier som genomfördes på 197 patienter i åldern 2 till 16 år med förhöjd tryckgräns för detrusorläckage (Detrusor Leak Point Pressure, LPP  $\geq 40$  cm H<sub>2</sub>O) av neurologiskt ursprung kunde inte någon effekt av alfuzosin påvisas. Patienter behandlades med alfuzosinhydroklorid 0,1 mg/kg/dag eller 0,2 mg/kg/dag där anpassade pediatrika beredningar användes.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid användning av depottabletter är den farmakokinetiska profilen för alfuzosin följande:

- Den relativa biotillgängligheten av alfuzosin är i genomsnitt 104,4 % jämfört med läkemedelsform med snabb frisättning (2,5 mg tre gånger dagligen) hos medelålders friska frivilliga. Maximal plasmakoncentration av alfuzosin uppnås 9 timmar efter administrering (jämfört med 1,0 timme för läkemedelsform med snabb frisättning).
- Halveringstiden för eliminering är 9,1 timmar.
- En jämn farmakokinetisk profil erhålls när läkemedlet administreras efter måltid.
- Vid administrering efter en måltid är  $C_{max}$  och  $C_{min}$  i medeltal 13,6 (SD = 5,6) respektive 3,1 (SD = 1,6) ng/ml.  $AUC_{0-24}$ -värdet är i genomsnitt 194 (SD = 75) ng.h/ml. En jämn koncentration kan observeras under ett tidsintervall på 3–14 timmar, då koncentrationen i 11 timmar är över 8,1 ng/ml ( $C_{av}$ ).
- Jämfört med friska medelålders patienter ökar inte de farmakokinetiska parametrarna ( $C_{max}$  och AUC) hos friska över 65-åriga patienter.
- Jämfört med personer med normal njurfunktion, är medelvärdet för  $C_{max}$  och AUC måttligt förhöjda hos patienter med nedsatt njurfunktion utan att halveringstiden för eliminering påverkas. Denna förändring i den farmakokinetiska profilen anses inte vara kliniskt relevant. Därmed orsakar detta inte ett behov av dosjustering.

Cirka 90 % av alfuzosin binder till plasmaproteiner.

Alfuzosin metaboliseras i stor omfattning i levern och endast cirka 11 % utsöndras oförändrat i urinen. De flesta av de inaktiva metaboliterna utsöndras i avföring (75 till 91 %).

Metabola interaktioner: CYP3A4 är det huvudsakliga leverenzymet involverat i metabolismen av alfuzosin. Ketokonazol är en potent hämmare av enzymet CYP3A4. En ökning av  $C_{max}$  (2,11 gånger) och  $AUC_{last}$  (2,46 gånger) för 10 mg alfuzosin observerades i en upprepad administrering av 200 mg ketokonazol efter måltid i 7 dagar. Andra parametrar, såsom  $t_{max}$  och  $t_{1/2}$ , ändrades inte. Upprepad administrering av 400 mg ketokonazol i 8 dagar ökade  $C_{max}$  för alfuzosin med 2,3 gånger.  $AUC_{last}$  ökade följaktligen med 3,2 gånger (se avsnitt 4.5).

Kronisk hjärtsvikt påverkar inte den farmakokinetiska profilen av alfuzosin.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I experiment med ett antal djurarter har läkemedlet tolererats väl vid upprepad administrering.

Djurstudier har använt doser som har varit upp till 1 000 gånger de rekommenderade doserna hos människa vid både kort- och långtidsbehandling.

I studier avseende karcinogenicitet och reproduktionstoxikologiska effekter har ekvipotenta maximala doser inte visats öka cancerrisken eller orsaka fostertoxicitet. Ingen mutagen effekt har konstaterats för alfuzosin.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etylcellulosa  
Hydrerad ricinolja  
Hypromellos  
Gul järnoxid (E 172)

Magnesiumstearat  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon  
Hydrerad kolloidal kiseldioxid  
Mannitol

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Inga kända.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10, 30, 90 tabletter i A/PVC-blisteförpackning och kartong.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sanofi Oy  
Norrskensgränden 1  
02100 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13973

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 december 1999  
Datum för den senaste förnyelsen: 27 augusti 2009

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

9.6.2022