

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alfuzosin hydrochloride Orion 10 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 10 mg alfutsosiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun keskivaikeiden ja vaikeiden oireiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Depottabletti on nieltävä kokonaisena riittävän nesteen kera.

Annostus

Aikuiset

Yksi 10 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa ilta-aterian jälkeen.

Iäkkäät ja munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- tilat, joihin liittyy ortostaattista hypotensiota
- maksan vajaatoiminta
- yhdistelmähoito muiden alfa₁-salpaajien kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

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

Priapismia (pitkäkestoinen, kivulias siittimen erektio, joka ei liity seksuaaliseen aktiviteettiin, ks. kohta 4.8) on raportoitu alfa₁-salpaajien, kuten alfutsosiinin, käytön yhteydessä. Jos potilaalla on 4 tuntia tai pidempään kestävä erektio, häntä on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, seurauksena voi olla pysyvä impotenssi.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Nukutusaineiden anto alfutsosiinilla hoidetulle potilaalle voi aiheuttaa verenpaineen vaihtelua.

Yhdistelmät, jotka ovat vasta-aiheisia:

- alfa₁-adrenergisten reseptorien salpaajat (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- voimakkaat CYP3A4:n estäjät, kuten itrakonatsoli, ketokonatsoli, proteaasin estäjät, klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni, koska nämä saattavat suurentaa veren alfutsosiinipitoisuutta (ks. kohta 4.4).

Huomiota vaativat yhdistelmät:

- verenpainetta alentavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)
- nitraatit (ks. kohta 4.4).

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

Katso myös kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei oleellinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Saatavilla ei ole tietoja reaktiokyvyn heikkenemisestä.

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Odotettavissa olevien esiintymistiheyksien luokittelu:

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

Haittavaikutukset taulukoituina

MedDRA-elinjärjestelmän luokka	Yleiset $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000,$ $< 1/100$	Hyvin harvinaiset $< 1/10\ 000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos				Neutropenia, trombosytopenia
Hermosto	Heitehuimaus, päänsärky	Kiertohuimaus, uneliaisuus		
Silmät				IFIS-oireyhtymä*
Sydän		Pyörtyminen (alussa tai jos hoito aloitetaan uudelleen lyhyen hoitotauon jälkeen), posturaalinen hypotensio* (alussa etenkin liian korkean annoksen yhteydessä tai jos hoito aloitetaan uudelleen lyhyen hoitotauon jälkeen), takykardia	Rasitusrintakipu pääasiassa potilailla, joilla on entuudestaan sepelvaltimotauti*	Eteisvärinä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Riniitti		
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt	Oksentelu, ripuli, suun kuivuminen		
Maksa ja sappi				Maksasoluvaurio, kolestaattinen maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma (nokkosihottuma, eksanteema), kutina	Angioedeema	

MedDRA- elinjärjestelmän luokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Sukupuolielimet ja rinnat				Priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todeettavat haitat	Voimattomuus	Rintakipu, turvotus, kuumat aallot		

* Lisätietoa, ks. kohta 4.4.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, adrenergisiä alfareseptoreita salpaavat lääkkeet, ATC-koodi: G04CA01

Alfutsosiini (rasemaatti) on oraalinen kinatsoliinijohdos, joka salpaa selektiivisesti postsynaptisia alfa₁-reseptoreja. *In vitro* -tutkimukset ovat vahvistaneet, että alfutsosiini vaikuttaa selektiivisesti alfa₁-reseptoreihin virtsarakon, virtsaputken ja eturauhasen muodostamalla kolmiomaisella alueella. Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kliiniset oireet eivät liity pelkästään eturauhasen kokoon vaan myös sympatomimeettiseen hermoimpulssiin: se stimuloi postsynaptisia alfareseptoreja, mikä lisää alempien virtsateiden sileälihasten tonusta. Alfutsosiinihoito relaksoi sileälihaksia, jolloin virtsan virtaus paranee.

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

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

Eturauhasen hyvänlaatuista hyperplasiaa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, alfutsosiini

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

Havaintojen mukaan valmisteen teho huippuvirtaamaan säilyy 24 tunnin ajan lääkkeenotosta.

Näiden urodynaamisten vaikutusten on selvästi osoitettu lievittävän alempien virtsateiden oireita (LUTS), toisin sanoen virtsarakon täyttymiseen (ärsytys) ja tyhjenemiseen (ahtauma) liittyviä oireita. Havaintojen mukaan alfutsosiinilla hoidetuilla potilailla ilmeni harvemmin äkillinen virtsaampi kuin hoitamattomilla potilailla. Alfutsosiini paransi merkitsevästi myös spontaanin virtsaamisen onnistumisen todennäköisyyttä katettrin poiston jälkeen miehillä, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvä ensimmäinen äkillinen virtsaampijakso. Alfutsosiini myös vähensi lumelääkkeeseen verrattuna äkillisen virtsaummen relapsin leikkaustarvetta pisimmillään 3–6 kuukauden ajan.

Pediatriset potilaat

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Alfutsosiini:

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

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

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

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

10 mg:n depottabletit:

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

Eliminaation näennäinen puoliintumisaika on 9,1 tuntia.

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

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hypromelloosi

Kasviöljy, hydrattu

Povidoni (K-30)

Kalsiumvetyfosfaatti

Karbomeerit

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Propyleeniglykoli

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

Purkki sisältää piidioksidi-kuivausaineen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33716

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.6.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alfuzosin hydrochloride Orion 10 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller alfuzosinhydroklorid 10 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett.

Vit till benvit rund, bikonvex, filmdragerade tabletter präglade med "X" på ena sidan och "47" på andra sidan. Diameter av tablett är 8,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Depottabletterna ska sväljas hela med tillräcklig mängd vätska.

Dosering

Vuxna

1 depottablett 10 mg dagligen direkt efter kvällsmåltid.

Äldre personer och patienter med njurinsufficiens

Farmakokinetiska och kliniska säkerhetsdata visar att samma dos kan ges till äldre personer och till patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance ≥ 30 ml/min) som till övriga patienter. Alfuzosin hydrochloride Orion ska inte ges till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) mot bakgrund av att kliniska säkerhetsdata saknas för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Leverinsufficiens

Alfuzosin hydrochloride Orion 10 mg är kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion. Preparat som innehåller en låg dos av alfuzosinhydroklorid kan användas till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion enligt anvisningarna i motsvarande produktinformation.

Pediatrik population

Effekt av alfuzosin har inte kunnat påvisas hos barn i åldern 2 till 16 år (se avsnitt 5.1). Därför är alfuzosin 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
- leverinsufficiens
- kombination med andra alfa-1-blockerande medel.

4.4 Varningar och försiktighet

Alfuzosin hydrochloride Orion ska ej ges till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) mot bakgrund av att kliniska säkerhetsdata saknas för denna patientgrupp.

Alfuzosin hydrochloride Orion bör ges med försiktighet till patienter som står på antihypertensiva medel eller nitrater.

Vissa patienter kan utveckla postural hypotension med eller utan symtom (yrsel, trötthet, svettning) inom några timmar efter administrering. Effekten är oftast 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 hjärtsjukdomar och/eller samtidig behandling med blodtryckssänkande medel). Risken för att utveckla hypotoni och relaterade biverkningar kan vara större hos äldre personer.

Försiktighet ska iakttas när alfuzosin ges till patienter som har svarat uttalat hypotensivt på andra alfa-1-receptorblockerande medel.

Hos hjärtpatienter ska behandlingen av hjärtinsufficiens fortsätta. Om angina pectoris återkommer eller förvärras ska behandlingen med alfuzosin avbrytas.

Alfuzosin ska, som övriga alfa-1 receptorblockande läkemedel, användas med försiktighet hos patienter med akut hjärtsvikt.

Patienter med medfödd QTc-förlängning, med tidigare känd, förvärvad QTc-förlängning eller som tar läkemedel kända för att förlänga QTc-intervall ska utredas innan och under administrering av alfuzosin.

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-intervallet (t ex itraconazol och klaritromycin) och ett tillfälligt uppehåll i alfuzosinbehandlingen rekommenderas om behandling med sådana läkemedel initieras.

Under kataraktkirurgi hos vissa patienter som behandlas eller tidigare har behandlats med tamsulosin har man observerat att irismuskeln under operation har blivit diffus i konsistensen (på engelska ”Intraoperative Floppy Iris Syndrome”). Enstaka rapporter har noterats även för andra alfa-1-blockerare och därför kan en klasseffekt inte uteslutas. Förändringarna i irismuskeln kan försvåra kataraktoperationen och därför ska ögonkirurgen informeras före operationen om pågående eller tidigare behandling med alfa-1-blockerare.

Alfuzosin, liksom andra alfa-adrenerga antagonister, har förknippats med priapism (ihållande smärtsam peniserektion som inte är relaterad till sexuell aktivitet, se avsnitt 4.8). Eftersom detta tillstånd kan leda till permanent impotens om det inte behandlas ordentligt, bör patienter uppmanas att söka omedelbar hjälp vid en erektion som kvarstår längre än 4 timmar.

Patienter bör informeras om att tablettens ska sväljas hel. Andra administreringsätt, såsom att krossa, pulverisera eller tugga tablettens ska undvikas. Felaktig administrering kan leda till oönskad frisläppning och absorption av läkemedlet med risk för tidiga biverkningar.

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 narkosmedel till patienter som står på alfuzosin kan leda till instabilt blodtryck.

Kontraindicerade kombinationer:

- alfa₁-receptorblockerande medel (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 iaktas:

- antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.4)
- nitrater (se avsnitt 4.4).

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

Det finns inga tillgängliga data om påverkan på reaktionsförmågan.

Biverkningar som yrsel och svaghet kan förekomma, huvudsakligen 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.

Frekvenserna definieras som:

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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell över biverkningar

MedDRA Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).
Blodet och lymfsystemet				Neutropeni, trombocytopeni
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk	Svindel, dåsigheit		
Ögon				Intraoperative Floppy Iris Syndrome*
Hjärtat		Synkope (initialt eller om behandlingen återupptas igen efter ett kortare behandlingsavbrott), postural hypotension* (initialt, framför allt vid för hög dos, eller om behandlingen återupptas igen efter ett kortare behandlingsavbrott), takykardi	Angina pectoris, företrädesvis hos patienter med befintlig kranskärslsjukdom*	Förmaks- flimmer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Rinit		
Magtarmkanalen	Buksmärtor, illamående, dyspepsi	Kräkningar, diarré, muntorrhet		
Lever och gallvägar				Hepatozellulär skada, kolestatisk leversjukdom
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag (urtikaria, exantem), pruritus	Angioödem	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	Asteni	Bröstmärtor, ödem, värmevallningar		

* Se avsnitt 4.4 för mer information.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdoser

Vid överdos rekommenderas konventionell behandling på sjukhus såsom parenteral vätsketillförsel och blodtryckshöjande läkemedel. Patienten bör placeras i ryggläge.

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. Medicinskt kol bör ges efter eventuell ventrikelsköljning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, alfa-adrenoreceptorantagonister, ATC-kod: G04CA01

Alfuzosin, som är ett racemat, är ett peroralt verkande kinazolinderivat, som selektivt blockerar postsynaptiska alfa-1-receptorer. *In vitro* studier har bekräftat substansens selektivitet på alfa-1-receptorerna i trigonumdelen av urinblåsan, uretra och prostatakörteln. De kliniska symtomen vid benign prostatahyperplasi 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 hos män. Detta gäller även vid behandling av äldre personer och hypertensiva män.

Hos människa, förbättrar alfuzosin tömningsfunktionen genom att minska uretraltonus och avflödesmotståndet, 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 $Q_{max} < 15$ ml/s. Denna förbättring observerades från första dosen.
- signifikant minskat detrusortrycket och ökat volymen som ger tvingande trängningar
- signifikant minskat 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) dvs lagrings- (irritativa) såväl som tömnings- (obstruktiva) symtom vilket tydligt visats.

En lägre frekvens av akut urinretention (AUR) har observerats hos alfuzosinbehandlade patienter jämfört med obehandlade patienter. Alfuzosin ökade även signifikant antalet 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 upp till 3-6 månader.

Pediatrisk population:

Alfuzosin hydrochloride Orion 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 H_2O) med neurologiskt ursprung kunde ej 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

Alfuzosin:

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

Plasmaproteinbindningen är cirka 90 %. Alfuzosin elimineras via metabolism, renal utsöndring samt troligen även biliär utsöndring. Efter omfattande metabolisering i levern, återfinns majoriteten av metaboliterna i feces (75-91 %). CYP3A4 är den huvudsakliga enzymisoforment 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. Den maximala plasmakoncentrationen 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 oförändrad halveringstid.

Depottabletter 10 mg:

Medelvärde av den relativa biotillgängligheten är 104,4 % jämfört med konventionell tablett (2,5 mg tre gånger dagligen) hos medelålders friska frivilliga. Maximal plasmakoncentration uppnås 9 timmar efter administrering jämfört med 1 timme för konventionell tablett.

Eliminationshalveringstiden är 9,1 timmar.

Studier har visat att en jämn farmakokinetisk profil erhålls när läkemedlet administreras efter måltid.

Efter en måltid är C_{max} och C_{min} i medeltal 13,6 (SD = 5,6) respektive 3,2 (SD = 1,6) ng/ml. AUC_{0-24} är i genomsnitt 194 (SD = 75) ng h/ml.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inte på någon risk för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Hypromellose

Hydrerad vegetabilisk olja
Povidon (K-30)
Kalciumvätefosfat
Karbomer
Kiseldioxid kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Propylenglykol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC / PVdC-Aluminiumfolieblister: 10, 20, 30, 50, 60 och 90 tabletter.
HDPE burk med polypropenskruvkork: 30 och 90 tabletter.
Burken innehåller en kiselgel som torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33716

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.6.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.1.2023