

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 heikentynyt munuaisten toiminta

Farmakokineettiset ja kliiniset turvallisuustiedot osoittavat, että iäkkäitä potilaita ja potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min) voidaan hoitaa tavanomaisella annoksella (ks. kohta 5.2). Xatral CR 10 mg depottabletteja ei tule 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:n tehoa 2-16 -vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1). Siksi Xatral CR depottabletteja ei ole tarkoitettu lapsille.

Tabletit tulee niellä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, ortostaattinen hypotensio, muiden alfa₁-salpaajien samanaikainen käyttö, maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Alfutsosiinia kuten muitakin alfa₁-salpaajia käytettäessä joillekin potilaille saattaa kehittyä oireeton tai oireileva (heitehuimaus, väsymys, hikoilu) posturaalinen hypotensio muutaman tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta, etenkin jos samaan aikaan käytetään verenpainelääkitystä. Tällöin potilaan on oltava makuulla, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Nämä vaikutukset ovat ohimeneviä ja ilmenevät hoidon alussa eivätkä tavallisesti estä hoidon jatkamista. Potilasta on varoitettava näiden vaikutusten mahdollisuudesta.

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

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

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

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

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

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

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

Potilaille tulee kertoa, että tabletit tulee niellä kokonaisina. Muut keinot, kuten rikki pureminen, murskaaminen ja pureskeleminen sekä hienontaminen tai hakkaaminen jauheeksi, tulee kieltää, sillä lääkkeen vapautuminen ja imeytyminen voivat tällöin muuttua ja seurauksena ilmetä haittavaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, jotka ovat vasta-aiheisia:

- Alfa₁-adrenergisten reseptorien salpaajat (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, jotka vaativat huomiota:

- Verenpainelääkkeet (ks. kohta 4.4).
- Nitraatit (ks. kohta 4.4)
- Yleisanesteettien käyttö samaan aikaan alfutsosiinin kanssa saattaa johtaa verenpaineen vaihteluun.
- Voimakkaiden CYP3A4-inhibiittorien, kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö nostaa alfutsosiinin pitoisuutta veressä (ks. kohta 5.2).

4.6 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 esiintyä pääasiassa hoidon alussa. Tämä on otettava huomioon ajettaessa autolla ja käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Hyvin yleiset: $\geq 1/10$
Yleiset: $\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Melko harvinaiset: $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$
Harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$
Hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$ mukaan lukien yksittäiset raportit
Yleisyys tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

	Yleiset	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Hermosto	pyörrytys/ heitehuimaus, päänsärky	kiertohuimaus, pyörtyminen,		
Veri ja imukudos				neutropenia
Sydän		takykardia,	angina pectoris potilailla, joilla on sepelvaltimotauti	eteisvärinä
Verisuonisto		hypotensio (posturaalinen),	punastelu	
Silmät				pienen pupillin syndrooman variantti (ks. kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina		nuha		
Ruoansulatus- elimistö	pahoinvointi, vatsakipu	ripuli		oksentelu

	Yleiset	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Maksa ja sappi				maksasoluvaurio, kolestaattinen maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudosis		ihottuma, kutina	nokkosihottuma, angioedeema	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	heikkous	turvotus, rintakipu		
Sukupuolielimet ja rinnat				priapismi

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas tulee toimittaa sairaalaan ja pitää makuuasennossa ja tavanomainen hypotension hoito tulee aloittaa.

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, ATC-koodi: G04CA01

Alfutsosiini on oraalisesti aktiivinen kinatsoliinijohdos.

Se on postsynaptisten alfa₁-adrenergisten reseptorien selektiivinen salpaaja.

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

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

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

In vivo -eläinkokeissa 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.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, 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 detrusor-lihaksen 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 hyväntalouteen 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 % suhteellinen lisäys virtsaamisen onnistumisessa on kliinisesti merkittävä, koska suurempi osa potilaista voidaan kotiuttaa ilman katetria.

Korkean riskin ryhmässä (poistettu virtsamäärä >1000 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, joka tehtiin 197 potilaalle (ikä 2-16 –vuotta), joilla oli neurologinen detrusorlihaksen kohonnut sulkupaine (Detrusor Leak Point Pressure, LPP ≥ 40 cm H₂O). Potilaat saivat alfutsosiinihydrokloridia 0,1 mg/kg/vrk tai 0,2 mg/kg/vrk lapsille sopivina lääkekuutoina.

5.2 Farmakokinetiikka

Depottabletteja käytettäessä alfutsosiinin farmakokineettinen profiili on seuraavanlainen:

- Alfutsosiinin suhteellinen hyötyosuus on keskimäärin 104,4 % siitä, mitä se on käytettäessä nopeasti vapautuvaa lääkekuuttoa (2,5 mg kolme kertaa päivässä) terveille keski-ikäisille. Alfutsosiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 9 tunnin kuluttua lääkkeen annosta (nopeasti vapautuvaa lääkekuuttoa 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 merkittävä. 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 1000-kertaisia ihmiselle suositeltuihin annoksiin verrattuna. Karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa ekvipotenttien maksimiannosten ei ole havaittu lisäävän syöpäriskiä tai aiheuttavan sikiötöksisyyttä. 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 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

sanofi-aventis Oy
Huopalahdentie 24
00350 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13973

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.1999 / 27.8.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.6.2011