

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMIDLETS NAMN

Alfuzosin Rivopharm 10 mg depottablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller alfuzosinhydroklorid 10 mg.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Utseende: Rund, bikonvex, vit filmdragerad tablett

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttliga till svåra symtom vid benign prostatahyperplasi. Detta inkluderar 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 administreringssätt

Vuxna

BPH: 1 depottablett 10 mg dagligen efter kvällsmåltid.

AUR: 1 depottablett 10 mg dagligen efter måltid från första dagen med kateter.

Behandlingen fortsätter efter borttagande av kateter såvida inte recidiv av AUR tillstöter eller sjukdomen försämras.

Depottabletten ska sväljas hel.

Äldre och patienter med njurinsufficiens

Farmakokinetiska och kliniska säkerhetsdata visar att samma dos kan ges till äldre och till patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance ≥ 30 ml/min) som till övriga patienter.

Alfuzosin Rivopharm 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 Rivopharm är kontraindicerat för patienter med leverinsufficiens.

Pediatrisk 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 pediatrisk 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.
- Samtidig behandling med ritonavir ensamt eller i kombination med ombitasvir/paritaprevir, lopinavir, nirmatrelvir.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Alfuzosin Rivopharm 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 bör iaktas vid förskrivning av Alfuzosin Rivopharm till äldre patienter.

Försiktighet ska iaktas när alfuzosin ges till patienter som har svarat uttalat hypotensivt på andra alfa1-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-intervall (t ex itraconazol och klaritromycin) och ett tillfälligt uppehåll i alfuzosinbehandlingen rekommenderas om behandling med sådana läkemedel initieras.

Patienter bör informeras om att tablettens ska sväljas hel. Andra administreringssätt, 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.

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-1blockerare och därför kan en klasseffekt inte uteslutas. Förändringarna i irismuskeln kan försvåra kataraktoperationen och därför ska ögonkirurgen före operationen informeras om pågående eller tidigare behandling med alfa-1-blockerare.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer:

- Alfa-1-receptorblockerande medel (se avsnitt 4.3).
- Ritonavir ensamt eller i kombination med ombitasvir/paritaprevir, lopinavir och nirmatrelvir (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 efter en engångsdos av 10 mg alfuzosin (se avsnitt 5.2).

Se även avsnitt 4.4.

Administration av allmän narkos till patienter som behandlas med alfuzosin kan leda till instabilt blodtryck.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant på grund av indikationsområdet.

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 vanlig, ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), mycket sällsynt ($< 1/10,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	alfuzosin 10 mg depottablett
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens:	Neutropeni, trombocytopeni
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga:	yrsel, huvudvärk
	Mindre vanliga:	synkopé*, svindel, dåsighet
Ögon	Ingen känd frekvens:	Intraoperative Floppy Iris Syndrome (se avsnitt 4.4)
Hjärtat	Mindre vanlig:	takykardi
	Mycket sällsynt:	angina pectoris hos patienter med befintlig kranskärlssjukdom (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens:	förmaksflimmer
Blodkärl	Mindre vanliga:	postural hypotension* (se avsnitt 4.4), värmevallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanlig:	rinit
Magtarmkanalen	Vanliga:	illamående, buksmärtor, dyspepsi
	Mindre vanlig:	kräkningar, diarré, muntorrhet
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens:	hepatocellulär skada, kolestatisk leversjukdom
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga:	hudutslag (urtikaria, exantem), pruritus
	Mycket sällsynt:	angioödem
Njurar och urinvägar	Mindre vanlig:	urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens:	priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga:	asteni
	Mindre vanliga:	ödem, bröstsmärtor

*initialt, framför allt vid för hög dos eller återinsättande efter kortare terapiavbrott

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 via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Vid överdosering ska patienten läggas in på sjukhus, patienten bör placeras i rygggläge och konventionell behandling med blodtryckshöjande läkemedel bör inledas. Vid signifikant hypotension kan den lämpliga symtomatiska behandlingen vara en vasokonstriktor med direkt inverkan på de glatta muskelfibrerna.

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: Medel vid benign prostatahyperplasi 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 och hypertensiva män.

Hos människa, förbättrar alfuzosin tömningsfunktionen genom att minska uretraltonus och avflödesmotståndet, och underlättar därmed blåstömningen. I placebo kontrollerade 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) d v s lagrings- (irritativa) såväl som tömningssymtom (obstruktiva) 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 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, $LP \geq 40$ 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 uppvisar linjär kinetik inom det terapeutiska doseringsintervallet. Farmakokinetiken karaktäriseras av stora interindividuella skillnader i plasmakoncentrationerna.

Absorption

Biotillgängligheten är 64 % (45-90 %) efter administrering av konventionell beredningsform.

Maximala plasmakoncentrationer erhålls då i medeltal 1,5 timmar (spridning 0,5-6 timmar) efter intag.

Biotillgängligheten för depottabletterna är något lägre än för konventionella tabletter 2,5 mg.

Maximala plasmakoncentrationer erhålls ca 5 timmar efter intag. Farmakokinetiken hos alfuzosin påverkas inte av födointag.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är ca 90 %. Distributionsvolymen för alfuzosin är 2,5 l/kg hos friska frivilliga. Det distribueras till prostata i högre koncentrationer än i plasma.

Eliminering

Halveringstiden för alfuzosin är i medeltal 5 timmar. Alfuzosin har omfattande levermetabolism (flera nedbrytningsvägar), och metaboliterna utsöndras via njurarna samt troligen även via gallan. Av en oralt tillförd dos utsöndras 75-91 % i faeces, varav 35 % av den tillförda dosen som oförändrad substans och resten som metaboliter, vilket visar på en viss gallutsöndring. Ca 10 % av dosen utsöndras i urinen som oförändrad substans. Ingen av metaboliterna har farmakologisk aktivitet.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Distributionsvolymen och clearance ökar vid nedsatt njurfunktion, troligen beroende på minskad proteinbindning. Halveringstiden är dock oförändrad. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är halveringstiden förlängd. De maximala plasmakoncentrationerna är fördubblade, och biotillgängligheten är högre än hos yngre friska frivilliga.

Äldre

Absorptionen efter oral tillförsel är snabbare och AUC är ökat hos äldre (>75 år) än hos yngre personer. De ökade plasmakoncentrationerna kan förklaras av minskad metaboliseringskapacitet hos äldre. Den orala biotillgängligheten är något högre än för yngre personer.

Depottabletter 10 mg

Medelvärdet 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.

När **Alfuzosin Rivopharm** administreras 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 eliminationshalveringstiden 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: Metylhydroxipropylcellulosa, hydrerad vegetabilisk olja, kalciumvätefosfatdihydrat, povidon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.
Filmdragering: hypromellose, 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

Blister PVC/aluminiumfolie.

Depottabletter 10 mg: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 tabletter.

Eventuellet kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej relevant.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Rivopharm Ltd.
5th Floor, Block A, The Atrium
Blackthorn Road, Sandyford
Dublin 18
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19468

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2004-12-22/2009-12-22

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-03