

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Alfuzosin Sandoz 10 mg, depottablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg alfuzosinhydroklorid

Hjälpämnen med känd effekt:

En tablett innehåller 8 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vit, rund, odragerad tablett med avrundad kant, ca 10 mm i diameter

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Depottabletten ska sväljas hel tillsammans med tillräcklig mängd vätska.

Vuxna

1 depottablett 10 mg en gång dagligen. Den första dosen ska tas vid sänggåendet. Tabletten ska tas omedelbart efter samma måltid varje dag.

Äldre (över 65 år)

Farmakokinetiska och kliniska säkerhetsdata visar att dosminskning vanligtvis inte är nödvändig hos äldre patienter, utan samma dos som för vuxna kan ges.

Nedsatt njurfunktion

Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min):

Dosminskning är vanligtvis inte nödvändig. (se avsnitt 5.2)

Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min):

Alfuzosin Sandoz 10 mg ska inte ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eftersom kliniska säkerhetsdata saknas för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Alfuzosin Sandoz 10 mg depottablett är kontraindicerad till patienter med nedsatt leverfunktion.

Beredningar innehållande en lägre dos av alfuzosinhydroklorid kan möjligen användas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. För doseringsanvisningar hänvisas till dessa beredningars produktinformation.

Pediatriisk population

Effekten av alfuzosin har inte visats hos barn i åldrarna 2 till 16 år (se avsnitt 5.1). Därför är alfuzosin inte indicerat för användning i den pediatriiska populationen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot alfuzosin, andra kinazoliner (t.ex. terazosin, doxazosin, prazosin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tillstånd med ortostatisk hypotension.

Nedsatt leverfunktion.

Kombination med andra alfa-1-receptorblockerande läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Alfuzosin Sandoz 10 mg ska ej ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eftersom kliniska säkerhetsdata saknas för denna patientgrupp.

Alfuzosin Sandoz ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med antihypertensiva läkemedel eller nitrater. Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet, speciellt i början av behandlingen.

Vissa patienter kan utveckla postural hypotension, med eller utan symtom (yrsel, trötthet, svettningar) inom några timmar efter administrering. Effekten är övergående, ses i början av behandlingen och utgör oftast inget hinder för fortsatt behandling. Patienten ska upplysas om att detta kan inträffa och uppmanas att ligga ner tills symtomen har försvunnit helt och hållet.

Kraftigt blodtrycksfall har rapporterats efter marknadsintroduktionen hos patienter med redan existerande riskfaktorer (såsom underliggande hjärtsjukdomar och/eller samtidig behandling med blodtryckssänkande läkemedel).

Risken för att utveckla hypotension 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 läkemedel.

Behandlingen ska sättas in gradvis till patienter med överkänslighet mot andra alfa-1-receptorblockerande läkemedel.

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

Hos hjärtpatienter ska behandlingen av hjärtinsufficiens fortsätta. Man måste dock ta i beaktande att samtidig administrering av nitrater och alfuzosin kan öka risken för hypotension. Om angina pectoris återkommer eller förvärras ska behandlingen med alfuzosin avbrytas.

Patienten bör genomgå en undersökning innan inledning av behandling med alfuzosin för att utesluta andra sjukdomstillstånd som kan framkalla liknande symptom som BPH.

Patienter bör informeras om att tabletten ska sväljas hel. Andra administreringssätt, såsom att krossa, pulverisera eller tugga tabletten 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-1-blockerare 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.

Patienter med kongenital QTc-förlängning, förvärvad QTc-förlängning i anamnesen eller som tar läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet ska utredas före och under administreringen av alfuzosin.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer:

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

Kombinationer som kräver försiktighet:

- Alfuzosinhalten i blodet ökas genom potenta CYP3A4-hämmare som ketokonazol, itrakonazol och ritonavir.
- Antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.4).
- Nitrater (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering med antihypertensiva läkemedel eller nitrater ökar risken för hypotension. Se också avsnitt 4.4.

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

Ketokonazol: Upprepade doser på 200 mg ketokonazol dagligen i 7 dagar resulterade i en 2,1-faldig ökning av C_{max} . Ökningen av alfuzosin C_{max} och AUC_(last) efter upprepade doser av ketokonazol 400 mg dagligen var 2,3-faldig respektive 3,2-faldig. En 2,5-faldig ökning av exponeringen för alfuzosin sågs vid administrering efter en måltid (se avsnitt 5.2).

4.6 Graviditet och amning

Ej relevant på grund av indikationen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga tillgängliga data om effekterna på förmågan att framföra fordon.

Biverkningar som svindel, yrsel och svaghet kan förekomma, framför allt i början av behandlingen. Detta bör beaktas vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Den vanligaste rapporterade biverkningen är yrsel som förekommer hos ca 5% av behandlade patienter.

De biverkningar som anses åtminstone möjligen kunna vara relaterade till behandlingen listas nedan efter organklass och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($> 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($> 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta ($> 1/10\,000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: Neutropeni, trombocytopeni

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, matthet/svindel.

Mindre vanliga: Yrsel, dåsighet.

Ögon

Ingen känd frekvens: Intraoperative Floppy Iris Syndrome (se avsnitt 4.4).

Hjärtat

Mindre vanliga: Synkope (initialt, huvudsakligen med alltför hög dos eller om behandlingen återupptas efter ett kort behandlingsuppehåll), postural hypotension (se avsnitt 4.4) (initialt, huvudsakligen med alltför hög dos eller om behandlingen återupptas efter ett kort behandlingsuppehåll), takykardi.

Mycket sällsynta: Angina pectoris, företrädesvis hos patienter med befintlig kranskärlssjukdom (se avsnitt 4.4).

Ingen känd frekvens: Atrial fibrillation

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Rinit.

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, magsmärtor, dyspepsi.

Mindre vanliga: Diarré, muntorrhet, kräkning.

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: Hepatocellulär skada, kolestatisk leversjukdom.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Hudutslag (urtikaria, exantem), pruritus.

Mycket sällsynta: Angioödem.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Priapism.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanlig: Asteni.

Mindre vanlig: Ödem, bröstsmärta, värmevallningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid överdosering 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. Aktivt kol bör ges efter eventuell magsköljning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid benign prostatahyperplasi, alfa-adrenoreceptorantagonister.
ATC-kod: G04CA01

Verkningsmekanism

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 enbart relaterade till prostatas storlek utan också till sympatomimetiska nervimpulser, 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.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska belägg för uroselektivitet har visats genom klinisk effekt och god säkerhetsprofil hos män som behandlas med alfuzosin. Detta gäller även vid behandling av äldre och patienter med hypertoni. Alfuzosin kan orsaka måttliga antihypertensiva effekter.

Alfuzosin förbättrar tömningsfunktionen hos människa genom att minska uretraltonus och urinblåsans avflödesmotstånd, och underlättar därmed blåstömningen.

En lägre frekvens av akut urinretention har observerats hos alfuzosinbehandlade patienter jämfört med obehandlade patienter.

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

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

Dessa urodynamiska effekter leder till en förbättring av Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) dvs. lagrings- (irritativa) såväl som tömnings- (obstruktiva) symtom, vilket tydligt har visats.

Pediatrisk population

Alfuzosin är inte indicerat för användning i den pediatrika populationen (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 där anpassade pediatrika beredningar användes.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alfuzosin uppvisar linjär farmakokinetik inom det terapeutiska doseringsintervallet. Den farmakokinetiska profilen karaktäriseras av stora interindividuella skillnader i plasmakoncentrationerna.

Absorption

Medelvärde av den relativa biotillgängligheten för alfuzosin Sandoz är 104,4% jämfört med konventionell tablett hos medelålders friska frivilliga. Maximal plasmakoncentration uppnås 9 timmar efter administrering. Eliminationshalveringstiden är 9 timmar. Studier har visat att en jämn farmakokinetisk profil erhålls när läkemedlet administreras efter måltid. Vid administrering efter en måltid är $C_{\max}$ och $C_{\min}$ i medeltal 14 (5,6) respektive 3 (1,6) ng/ml. AUC_{0-24} är i genomsnitt 194 (S75) ng · h/ml.

Distribution

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

Eliminering

Den kinetiska profilen karakteriseras av stora interindividuella fluktuationer (sjufaldig) i plasmakoncentrationer. Halveringstiden för alfuzosin i plasma är i medeltal 5 timmar 1-10 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 indikerar en viss gallutsöndring. Ca 10% av dosen utsöndras i urinen som oförändrad substans. Ingen av metaboliterna har någon farmakologisk aktivitet.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Distributionsvolym och clearance ökar vid nedsatt njurfunktion, troligen beroende på minskad proteinbindningsgrad. Halveringstiden är emellertid oförändrad. Denna ändring i farmakokinetiska profilen anses inte vara klinisk relevant. Således är inte en dosjustering nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. I brist på kliniska säkerhetsdata för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, ska Alfuzosin Sandoz 10 mg depottablett inte administreras till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2 och 4.4). Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är halveringstiden förlängd. De maximala plasmakoncentrationerna är fördubblade, och biotillgängligheten är högre än hos yngre friska frivilliga. Alfuzosin 10 mg depottabletter är kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Tabletter med omedelbar frisättning: Absorptionen efter oral tillförsel är snabbare och biotillgängligheten (AUC) är högre hos äldre (>75 år) än hos yngre personer.

Depottabletter: Jämfört med medelålders friska frivilliga försökspersoner ökar inte den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) och biotillgängligheten (AUC) hos äldre patienter. Elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) förblir oförändrad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data baserat på konventionella toxikologiska studier med upprepad dosering visar ingen specifik fara för människa.

Icke kliniska studier visar inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier i avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet.

Publicerade icke-kliniska studier i avseende på kardiovaskulär farmakologisk säkerhet har visat att alfuzosin ökar plateau-potentialen och förlänger verkningspotentialens längd (APD) (purkinje fiber från kanin) och QT-intervall vid kliniskt relevanta koncentrationer. En ökning i natriumflödet (($hNa_{v1.5}$) orsakat av alfuzosin har föreslagits vara mekansimen bakom förändringarna i hjärtats kardiofysiologi.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Povidon K25
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Aluminiumblisterförpackning

10, 20, 30, 50, 60, 60x1, 90, 100 och 180 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19286

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2004-06-04
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-06-04

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2017-12-18