

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Xatral OD 10 mg depottablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller alfuzosinhydroklorid 10 mg

Hjälpämne med känd effekt:

Hydrerad ricinolja 41,4 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depottabletter: treskiktstablett, gul-vit-gul.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

AUR: 1 depottablett 10 mg dagligen direkt 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 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. Xatral OD 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

Xatral OD 10 mg är kontraindicerat för patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

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 det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.
- 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

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

Xatral OD 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 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.

Hjälpämnet hydrerad ricinolja kan orsaka magbesvär och diarré.

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.

- 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 iakttas:

- 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 vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens	Neutropeni, trombocytopeni.
---------------------	-----------------------------

Hjärtat

Mindre vanlig	Synkope (initialt, framför allt vid för hög dos, eller vid återupptagen terapi efter kortare avbrott), postural hypotension (se avsnitt 4.4) (initialt, framför allt vid för hög dos, eller vid återupptagen terapi efter kortare avbrott), takykardi.
Mycket sällsynt	Angina pectoris, företrädesvis hos patienter med befintlig kranskärslssjukdom (se avsnitt 4.4).
Ingen känd frekvens	Förmaksflimmer.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig	Yrsel, huvudvärk.
Mindre vanlig	Svindel, dåsigheit.

Ögon

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanlig	Rinit.
---------------	--------

Magtarmkanalen

Vanlig	Buksmärtor, illamående, dyspepsi.
Mindre vanlig	Kräkningar, diarré, muntorrhet.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanlig	Hudutslag (urtikaria, exantem), pruritus.
Mycket sällsynt	Angioödem.

Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället

Vanlig	Asteni.
Mindre vanlig	Bröstmärtor, ödem, värmevallningar.

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens

Hepatocellulär skada, kolestatisk leversjukdom.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens

Priapism.

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).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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: 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 uroselectivitet 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 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 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:

Xatral OD 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 H₂O) 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 (sjufaldig) 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 enzymisoformen 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.

När Xatral OD 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

etylcellulosa
hydrerad ricinolja
hypromellos
gul järnoxid (E172)
magnesiumstearat
mikrokristallin cellulosa
kolloidal kiseldioxid
mannitol
povidon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning (aluminium/PVC): 10, 30, 90.

Burk (polyetylen): 100.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15468

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2000-11-02

Datum för den senaste förnyelsen: 2009-12-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-08

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Läkemedelsverkets hemsida