

Alfuzosin Sandoz

M R F_f

Sandoz AS

Depottablett 10 mg

Aktiv substans:

Alfuzosin

ATC-kod:

G04CA01

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2017-12-18.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Tillstånd med ortostatisk hypotension.

Nedsatt leverfunktion.

Kombination med andra alfa-1-receptorblockerande läkemedel.

Dosering

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 Farmakokinetik)

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 Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion

Alfuzosin Sandoz 10 mg depottablett är kontraindicerad till patienter med nedsatt leverfunktion. Beredning ar innehållande en lägre dos av alfuzosinhydroklorid kan möjligen användas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. För doseringsanvisningar hänvisas till dessa beredningars produktinformation.

Pediatrisk population

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

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 symptom (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 symptomen 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.

Interaktioner

Kontraindicerade kombinationer:

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

Kombinationer som kräver försiktighet:

- Alfuzosinhaltenerna i blodet ökas genom potenta CYP3A4-hämmare som ketokonazol, itraconazol och ritonavir.
- Antihypertensiva läkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Nitrater (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Samtidig administrering med antihypertensiva läkemedel eller nitrater ökar risken för hypotension. Se också avsnitt Varningar och försiktighet.

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 (t_{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 Farmakokinetik).

Graviditet

Ej relevant på grund av indikationen.

Amning

Ej relevant på grund av indikationen.

Trafik

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.

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 Varningar och försiktighet).

Hjärtat

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

Mycket sällsynta: Angina pectoris, företrädesvis hos patienter med befintlig kranskärslssjukdom (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Ingen känd frekvens: Atrial fibrillation

Andningsvägar, bröstorg 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

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 belegg 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 Dosering och administrationssätt).

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.

Farmakokinetik

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 karaktäriseras 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 Dosering och administrationssätt och Varningar och försiktighet). 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.

Prekliniska uppgifter

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 mekanismen bakom förändringarna i hjärtats kardiofysiologi.

Innehåll

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 Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Povidon K25

Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för alfuzosin är framtagen av företaget Sanofi AB för Alfuzosin Winthrop, Xatral, Xatral OD

Miljörisk: Användning av alfuzosin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att alfuzosin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Alfuzosin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.05676 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 414,3148 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchnerellia subcapitata):

EC₅₀ 72 h (cell density): 52 700 µg/L

EC₅₀ 72 h (area under the growth curve): 46 700 µg/L

EC₅₀ 72h (growth rate): > 76 600 µg/L

NOEC72h (biomass): 17 200 µg/L

NOEC72 (growth rate): 36 300 µg/L

(Protocol: OECD 201)

(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

EC₅₀ 48 h (acute immobilization): 314 000 µg/L

(Protocol: OECD 202)

(Ref III)

NOEC21d reproduction per introduced adult: 4 000 µg/L

NOEC21d reproduction per surviving adult $\geq$ 10 000 µg/L

NOEC21d mortality of adults $\geq$ 10 000 µg/L

(Ref VII)

Fish (Oncorhynchus mykiss):

LC₅₀ 96 h (mortality): 1 020 000 µg/L

(Protocol: OECD 203/FDA 4.11)

(Ref IV)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 4 000 µg/L /50=80 µg/L

The PNEC (µg/L) was calculated using results from the most sensitive chronic toxicity endpoint and an assessment factor of 50 (two long-term results from species representing two trophic levels). The most sensitive species was *Daphnia magna* for which the NOEC(21d) was 4 000 µg/L.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $0.05676/80 = 7.1 \cdot 10^{-4}$

PEC/PNEC $\leq$ 0.1 which justifies the phrase "*Use of alfuzosin has been considered to result in insignificant environmental risk*"

Degradation

No data available. Therefore, the summary phrase for degradation should be: *"The potential for persistence of alfuzosin cannot be excluded, due to lack of data"*

Bioaccumulation

Partition coefficient:

Alfuzosin has low potential for bioaccumulation, as indicated by a log K_{ow} of 1.51 at pH 7.4 (experimentally determined by HPLC) (Ref V)

Excretion (metabolism)

Alfuzosin is excreted to 10% as parent compound in urine. There are three metabolic pathways: oxidation, O-demethylation and N-dealkylation. Metabolites are mostly excreted in the feces (75 to 91%). The metabolites are pharmacologically inactive. (Ref VI)

References

1. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>
2. Sanofi Internal Report: "Toxicity of Alfuzosin to the unicellular green alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*" (OECD 201) (2006)
3. Sanofi Internal Report: "Acute toxicity of Alfuzosin to the water flea, *Daphnia magna*, determined under static test conditions" (OECD 202/FDA 4.08) (2006)
4. Sanofi Internal Report: "Acute toxicity of Alfuzosin to the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, determined under static test conditions" (OECD 203/FDA 4.11) (2006)
5. Sanofi Internal Report: "Xatral-product monograph" (Rev 2014)
6. McKeage K. and Plosker G. L. (2002) "Alfuzosin, a review of the therapeutic use of the prolonged-release formulation given once daily in the management of benign prostatic hyperplasia" *Drugs* 62 (4): 633-653
7. Ref: Sanofi, internal report: Alfuzosine HCL: Effect on *Daphnia magna* in a Semi-Static Reproduction Test. OECD 211. Report #143662221 August 2022

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Depottablett 10 mg

100 tablett(er) blister, 110:49, F

30 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*