

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alfuzosin-Teva, 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 10 mg alfusosiinvesinikkloriidi.

INN. *Alfuzosinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 8 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valged, ümmargused, langes servadega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eesnäärme healoomulisest suurenemisest tingitud sümptomite ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on üks 10 mg tablett ööpäevas, mis tuleb võtta pärast sööki.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens > 30 ml/min) patsientidel on soovitatav alustada ravi väiksema annusega, mida suurendatakse vastavalt kliinilisele ravivastusele kuni annuseni 10 mg.

Alfusiini 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei tohi anda raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), sest selles patsiendirühmas puuduvad kliinilised ohutuse andmed (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole alfusiini 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette soovitatav kasutada. Pärast arstipoolset hoolikat kaalumist võib sobivaks lugeda väikese alfusosiinvesinikkloriidi sisaldusega preparaate.

Raske maksakahjustuse korral on alfusiini 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Alfusosiini 10 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ei tohi poolitada, et saada väiksemat annust kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele. Kasutada tuleb väiksemat annust sisaldavat ravimvormi. Annustamissoovitusi vt vastava ravimpreparaadi ravimiteabest.

Lapsed

Alfusosiini efektiivsus lastel vanuses 2...16 aastat ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole alfusosiin näidustatud lastel kasutamiseks.

Manustamisviis

Suukaudne.

Toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga (nt klaasitäie veega). Tablette ei tohi purustada, närida ega poolitada (vt lõik 4.4).

Esimene annus tuleb võtta enne magamaminekut. 10 mg sisaldusega toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid tuleb võtta sisse iga päev vahetult pärast sama söögikorda.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus alfusosiini, teiste kinasoliinide (nt terasosiin, doksasosiin) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Anamneesis ortostaatiline hüpotensioon.
- Raske maksakahjustus.
- Samaaegne teiste alfa₁-adrenoblokaatorite kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne alfusosiiniga ravi alustamist tuleb patsiendile teha meditsiiniline läbivaatus, et välistada teiste seisundite olemasolu, mis võiksid põhjustada eesnäärme healoomulisele suurenemisele sarnaseid sümptomeid. Enne ravi ja seejärel regulaarsete ajavahemike järel tuleb teha pärasoole läbivaatus sõrmega ning vajadusel määrata prostata spetsiifiline antigeen (PSA).

Nagu ka teiste alfa₁-adrenoblokaatorite puhul, võib mõnedel patsientidel (eriti hüpertensioonivastast ravi saavatel patsientidel) mõne tunni jooksul pärast ravimi manustamist tekkida ortostaatiline hüpotensioon, nii sümptomitega (pearinglus, väsimus, higistamine) kui ka ilma. Sel juhul peab patsient kuni sümptomite täieliku möödumiseni pikali heitma. Need nähud on tavaliselt mööduvad, tekivad ravi alguses ja tavaliselt ei vii ravi katkestamiseni.

Turuletulekujärgse järelevalve kestel on teatatud väljendunud vererõhu langusest olemasolevate riskiteguritega patsientidel (nt olemasolev südamehaigus ja/või samaaegne ravi hüpertensioonivastaste ravimitega) (vt lõik 4.8).

Risk hüpotensiooni ja sellega seotud kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurem eakatel patsientidel.

Patsienti tuleb informeerida nende sündmuste tekkevõimalusest.

Alfusosiini ei ole soovitatav manustada kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele.

Alfusosiini 10 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ei tohi manustada raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), sest selle patsiendirühma kohta puuduvad kliinilised ohutuse andmed.

Alfusosiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on sümptomaatiline ortostaatiline hüpotensioon, või patsientidel, kes saavad raviks hüpertensioonivastaseid ravimeid või nitraate. Vererõhku tuleb mõõta regulaarselt, eriti ravi alustamisel (vt lõik 4.5).

Ettevaatus on vajalik alfusosiini manustamisel patsientidele, kellel on teiste alfa₁-blokaatoritega tekkinud väljendunud hüpotensioon.

Nagu ka teiste alfa₁-blokaatorite puhul, tuleb alfusosiini kasutada ettevaatusega ägeda südamepuudulikkusega patsientidel.

Südamehaigusega patsientide puhul tuleb jätkata südamepuudulikkuse raviga ning arvestada sellega, et nitraatide ja alfusosiini samaaegne manustamine võib suurendada hüpotensiooni tekkeohtu (vt lõik 4.5). Stenokardia taastekkimisel või süvenemisel tuleb ravi alfusosiiniga lõpetada.

Patsiente, kellel on kaasasündinud pikk QT intervall, varem teadaolev omandatud pikk QT intervall või kes saavad QT intervalli pikenemist põhjustavaid ravimeid, tuleb jälgida enne ravi ja ravi ajal alfusosiiniga.

Tuleb vältida alfusosiini samaaegset kasutamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega [nagu itrakonasool, ketokonasool, proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon (vt lõik 4.5)]. Alfusosiini ei tohi kasutada samaaegselt CYP3A4 inhibiitoritega, mis teadaolevalt suurendavad QTc-intervalli (nt itrakonasool ja klaritromütsiin) ning selliste ravimite kasutamise alustamisel on soovitatav ajutiselt lõpetada ravi alfusosiiniga.

Sarnaselt teiste alfaadrenoretseptorite blokaatoritega on alfusosiini seostatud priapismiga (püsiv, valulik peenise erektsioon, mis ei ole seotud seksuaalse aktiivsusega). Kuna see seisund võib ravimata jäämisel põhjustada püsivat impotentsust, tuleb patsiente hoiatada, et see seisund on tõsine (vt lõik 4.8).

Mõnedel tamsulosiiniga ravi saanud või saavatel patsientidel on katarakti operatsiooni ajal täheldatud „operatsiooniaegse lõdva iirise sündroomi” (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS – kitsa pupilli sündroomi variant). Üksikutel juhtudel on selliseid nähte täheldatud ka teiste alfa₁-blokaatorite kasutamisel ja välistada ei saa võimalust, et see toime on omane kogu ravimigrupile. Kuna operatsiooniaegse lõdva iirise sündroom võib katarakti operatsiooni ajal põhjustada tüsistusi, tuleb silmakirurgile enne operatsiooni öelda, kas patsient kasutab või on kasutanud alfa₁-blokaatoreid, hoolimata sellest, et risk selle kõrvaltoime tekkeks alfusosiiniga on väga väike.

Patsientidele tuleb öelda, et tablett tuleb alla neelata tervelt. Teisi manustamisviise, nagu tableti katki hammustamine, purustamine, jahvatamine, tampimine või närimine, tuleb vältida. Ebaõige manustamine võib viia toimeaine soovimatu vabanemise ja imendumiseni, millega kaasneb võimalike varajaste kõrvaltoimete tekkeoht.

Abiaine

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioonid

Alfa₁-adrenoretseptorite blokaatorid: alfusosiini samaaegne manustamine teiste alfa₁-adrenoretseptorite blokaatoritega on vastunäidustatud, sest suurendab raske ortostaatilise hüpotensiooni riski (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid: nt itrakonasool, ketokonasool, proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir), klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon, sest need võivad suurendada alfusosiini sisaldust veres (vt lõik 4.4).

Kombinatsioonid, mida tuleb kaaluda

Antihüpertensiivsed ravimid, nitraadid: nende ravimite samaaegne kasutamine alfusosiiniga ei ole soovitatav, sest suurendab hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Üldanesteetikumide manustamine ravi ajal alfusosiiniga võib põhjustada ebastabiilset vererõhku, näiteks sügavat hüpotensiooni. Ravi alfusosiiniga on soovitatav lõpetada 24 tundi enne üldanesteesiat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ei ole kohaldatav, sest seda ravimit tohib anda ainult meessoost patsientidele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Eelkõige ravi alguses võivad tekkida kõrvaltoimed, nagu vertiigo, pearinglus või asteenia. Sellega tuleb arvestada autojuhtimisel või masinatega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on järgnevas tabelis toodud organsüsteemi klasside ja üldise esinemissageduse alusel.

Esinemissagedused on määratud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($\leq 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				Neutropeenia, trombotsütopeenia
Närvisüsteemi häired	Pearinglus/ nõrkustunne, peavalu, peapööritus	Unisus, minestamine		Insult patsientidel, kellel on tserebrovaskulaarsed häired
Silma kahjustused		Nägemishäired		Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom (IFIS) (vt lõik 4.4)
Südame häired		Tahhükardia, palpitatsioonid	Stenokardia süvenemine või taasteke eelneva koronaararterite haigusega patsientidel (vt lõik 4.4)	Kodade fibrillatsioon
Vaskulaarsed häired	Ortostaatiline (posturaalne) hüpotensioon (ravi alguses, peamiselt pärast liiga suure annuse manustamist või juhul, kui ravi alustatakse uuesti pärast lühiajalist pausi) (vt lõik 4.4)	Kuumahood		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Riniit		

Seedetrakti häired	Iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus, suukuivus	Oksendamine		
Maksa ja sapiteede häired				Hepatotsellulaarne kahjustus, kolestaatiline maksahaigus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööbed, pruritus	Angioödeem, urtikaaria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Priapism
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, üldine halb enesetunne	Tursed, valu rindkeres (vt lõik 4.4)		

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsient hospitaliseerida, hoida lamavas asendis ning rakendada toetavat hüpotensiooni ravi.

Märkimisväärse vererõhu languse korral on sobivaks antidoodiks vasokonstriktor, mis toimib otse veresoonte silelihastesse, nagu noradrenaliin.

Kaaluda tuleks maoloputust ja/või aktiivsöe manustamist. Suure seonduvuse tõttu plasmavalkudega on alfusosiin halvasti dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfaadrenoretseptorite antagonistid, ATC-kood: G04CA01

Alfusosiin, mis on ratsemaat, on suu kaudu manustatav kinasoliini derivaat, mis blokeerib selektiivselt postsünaptilisi alfa₁-retseptoreid.

In vitro uuringud on tõestanud alfusosiini selektiivsust alfa₁-adrenoretseptorite suhtes, mis asuvad eesnäärmes, kusepõie põhjas ja uretras.

Eesnäärme healoomulise suurenemise kliinilised ilmingud on seotud infravesikaalse obstruktsiooniga, mille mehhanism hõlmab nii anatoomilisi (staatilisi) kui ka funktsionaalseid (dünaamilisi) faktoreid. Obstruktsiooni funktsionaalne komponent sõltub eesnäärme silelihaste kontraktsioonist, mida vahendavad alfa₁-adrenoretseptorid: alfa₁-adrenoretseptorite aktiveerimine stimuleerib silelihaste kontraktsiooni, mis suurendab eesnäärme, eesnäärme kapsli, prostata piirkonna kusejuha ja kusepõiekaela toonust ning selle tulemusena suurendab kusepõie väljavoolu takistust, põhjustades väljavoolu obstruktsiooni ja võimalikku sekundaarset kusepõie ebastabiilsust.

Alfareseptorite blokaad vähendab infravesikaalset takistust tänu vahetule toimele eesnäärme silelihaskonnale, mis vähendab kusepõie väljavoolu takistust ning hõlbustab urineerimist eesnäärme healoomulise suurenemisega patsiendil.

In vivo loomkatsetes on näidatud, et alfusosiin vähendab rõhku kusejuhas ja seeläbi uriinivoolu resistentsust urineerimise ajal. Lisaks sellele pärsib alfusosiin kusejuha hüpertoonilist vastust tugevamini kui vaskulaarseid lihaseid, mis näitab funktsionaalset uroselektiivsust teadvusel normotensiivsetel rottidel, kellel vähenes rõhk kusejuhas annustel, mis ei mõjutanud vererõhku.

Inimesel parandab alfusosiin põie tühjenemise parameetreid vähendades ureetra lihastoonust ning uriini väljavoolutakistust urineerimise ajal, muutes põie tühjenemise seega kergemaks. Patsientidel, kes said ravi alfusosiiniga, täheldati ägedat uriini retensiooni harvem kui patsientidel, kes ravi ei saanud.

Platseebokontrolliga uuringutes prostata healoomulise hüperplaasiaga patsientidel alfusosiin:

- suurendas oluliselt maksimaalset uriini voolu kiirust (Q_{\max}) keskmiselt 30% võrra patsientidel, kelle Q_{\max} oli < 15 ml/s. Toime ilmnes alates esimese annuse manustamisest;
- vähendas oluliselt detruusori toonust ja suurendas uriinikogust, mis kutsus esile tugeva urineerimistungi;
- vähendas oluliselt jääkuriini mahtu.

Toime tippvoolule püsib 24 tundi pärast manustamist.

Näidati selgelt, et need urodünaamilised toimed viisid alumiste kuseteede sümptomaatika, st täituvuse (ärrituse) ja ka tühjenemise (takistuse) sümptomite paranemisele.

Võrreldes ravimata patsientidega täheldati alfusosiiniga ravitud patsientidel ägeda uriinipeetuse väiksemat esinemissagedust.

Ühes topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus 357-l eesnäärme healoomulise suurenemise tagajärjel tekkinud ägeda uriinipeetusega patsiendil suurendas alfusosiini annus 10 mg ööpäevas spontaanse urineerimise õnnestumise määra meestel pärast kateetri eemaldamist 2...3. päeval: 146 spontaanset urineerimist (61,9%) alfusosiini kasutajatel võrreldes 58-ga (47,9%) platseeborühmas ($p = 0,012$).

Lapsed

Alfusosiin ei ole näidustatud lastel kasutamiseks (vt lõik 4.2).

Alfusosiinvesinikkloriidi efektiivsust ei tõestatud kahes uuringus, kuhu oli kaasatud 197 patsienti vanuses 2...16 aastat, kelle närvisüsteemis oli tõusnud detruusori lekkepunkti rõhk (≥ 40 cm H₂O). Patsiente raviti alfusosiinvesinikkloriidiga 0,1 mg/kg ööpäevas või 0,2 mg/kg ööpäevas, kasutades lastele kohandatud ravimvorme.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Manustatuna raviannustes on alfusosiini farmakokineetika lineaarne. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 5 tundi pärast manustamist. Alfusosiini kineetilist profiili iseloomustab see, et plasmakontsentratsioonid on indiviiditi väga erinevad. Imendumine suureneb, kui ravimit manustatakse pärast sööki.

Metaboolsed koostoimed

Peamine alfusosiini metabolismis osalev maksa isoensüüm on CYP3A4. Ketokonasool on CYP3A4 tugev inhibiitor.

Ketokonasooli korduvad ööpäevased annused 200 mg 7 päeva jooksul põhjustasid C_{\max} -i 2,11-kordse suurenemise ja AUC_{final} -i 2,46-kordse suurenemise, kui alfusosiini manustati annuses 10 mg üks kord ööpäevas täis kõhuga.

Teised näitajad, nagu t_{\max} ja $t_{1/2}$ ei muutunud.

400 mg ketokonasooli korduval manustamisel 8 päeva jooksul suurenes alfusosiini C_{\max} 2,3 korda ning AUC_{final} ja AUC vastavalt 3,2 korda ja 3 korda (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Imendumine

Pärast esimest annust (täis kõhu korral) oli keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon 7,72 ng/ml, AUC_{inf} 127 ng x h/ml (täis kõhu korral) ja t_{max} 6,69 tundi (täis kõhu korral). Tasakaalutingimustes (täis kõhu korral) oli keskmine AUC annustamisintervalli jooksul (AUC_T) 145 ng x h/ml, keskmine C_{max} 10,6 ng/ml ja C_{min} 3,23 ng/ml.

Jaotumine

Alfusosiini seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 90%. Tervetel vabatahtlikel on alfusosiini jaotusruumala 2,5 l/kg. On näidatud, et alfusosiin jaotub võrreldes plasmaga eelistatult eesnäärmesse.

Eritumine

Näiv eliminationsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi. Alfusosiin metaboliseerub ulatuslikult maksas (erinevate metabolismiradade kaudu), metaboliidid erituvad neerude kaudu ja tõenäoliselt ka sapiga. Roojaga eritub 75...91% suukaudselt manustatud ravimist, 35% sellest eritub muutumatul kujul ja ülejäänud metaboliitidena, mis viitab mõningasele eritumisele sapiga. Ligikaudu 10% manustatud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Ükski metaboliitidest ei ole farmakoloogiliselt aktiivne.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (nii dialüüsi saavatel kui ka mittesaavatel) suurenevad neerufunktsiooni nõrgenedes nii jaotusruumala kui ka kliirens – tõenäoliselt selle tõttu, et väheneb seonduvus plasmavalkudega. Poolväärtusaeg jääb aga muutumatuks. Seda farmakokineetilise profiili muutust ei peeta kliiniliselt oluliseks. Seetõttu ei ole annuse kohandamine kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens > 30 ml/min) patsientidel vajalik (vt ka lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud. Maksimaalne plasmakontsentratsioon on kahekordistunud ja ravimi biosaadavus suurenenud, võrreldes noorte tervete vabatahtlikega. Alfusosiini 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on maksapuudulikkuse korral vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Krooniline südamepuudulikkus

Krooniline südamepuudulikkus ei mõjuta alfusosiini farmakokineetilisi omadusi.

Eakad patsiendid

Võrreldes tervete keskealiste vabatahtlikega ei ole eakatel patsientidel farmakokineetilised näitajad (C_{max} ja AUC) suurenenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mitte kliinilised uuringud isastel loomadel ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos (E464)
Povidoon K25
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

HDPE pudel

Kõlblikusaeg pärast esmast avamist: 1 aasta

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiinium blisterpakend sisaldab 10, 28, 30, 50, 90 või 100 tabletti.

HDPE pudel sisaldab 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

556507

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24.08.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.11.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2022