

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xatral SR, 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg alfusosiinvesinikkloriidi.

INN. Alfuzosinum.

Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.
Kolmekihiline, kollane/valge/kollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomaatiline ravi.
Täiendava ravimina ureetra kateteriseerimisel ja kateetri eemaldamise järgselt eesnäärme healoomulise suurenemisega kaasuva ägeda kusepeetuse korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Eesnäärme healoomuline suurenemine: soovitatav annus on üks 10 mg tablett 1 kord ööpäevas, manustatuna pärast õhtusööki.

Äge kusepeetus: üks 10 mg tablett 1 kord päevas pärast sööki alates esimesest kateteriseerimise päevast. Ravi Xatral SR'iga jätkatakse pärast kateetri eemaldamist samas annuses kuni järgmise ägeda kusepeetuse tekkimiseni või sümptomaatika progresseerumiseni.

Tablett tuleb alla neelata tervelt.

Eakad ja neerupuudulikkusega patsiendid:

Farmakokineetiliste ja kliinilise ohutuse andmete põhjal, võib eakate ja neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min) patsientide raviks kasutada tavalisi annuseid. Kliiniliste ohutusandmete puudumise tõttu ei tohi Xatral SR 10 mg kasutada raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min vt lõiku 4.4) patsientide raviks.

Maksapuudulikkus:

Maksapuudulikkusega patsientidele on Xatral SR vastunäidustatud (vt lõiku 4.3).

Lapsed:

Xatral SR'i efektiivsus lastel vanuses 2...16 aastat ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole Xatral SR näidustatud lastel kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus alfusosiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
Ortostaatiline hüpotensioon.
Samaaegne teiste α_1 -adrenoblokaatorite manustamine.
Maksapuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliiniliste ohutusandmete puudumise tõttu ei tohi Xatral SR 10 mg kasutada raske neerupuudulikkuse (kreatiniini kliirens <30 ml/min) korral.

Erihoiatused

Nagu teiste α_1 -adrenoblokaatoritega ravi korral, mõnedel isikutel, eriti antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel võib mõne tunni jooksul pärast ravimi manustamist tekkida posturaalne hüpotensioon, väljendudes pearingluse, väsimuse ning higistamisena. Sellisel juhul on patsiendil soovitatav olla lamavas asendis kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Posturaalne hüpotensioon on enamasti mööduv kõrvaltoime; esineb sagedamini ravi alguses ega takista tavaliselt ravi jätkamist. Turuletuleku järgselt on teatatud väljendunud vererõhu langusest patsientidel, kellel on riskifaktorite olemasolu nagu nt südamehaigused ja/või samaaegne ravi antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõik 4.8). Patsienti tuleb hoiatada selliste võimalike kõrvaltoimete eest.

Ettevaatus on vajalik, kui alfusosiini manustatakse patsientidele, kellel on sümptomaatiline ortostaatiline hüpotensioon või keda ravitakse antihüpertensiivsete ravimite või nitraatidega (vt lõik 4.5). Hüpotensiooni ja sellega seotud kõrvaltoimete tekkerisk võib olla suurem eakatel patsientidel.

Erilised ettevaatusabinõud

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on esinenud teiste α_1 -adrenoblokaatoritega eelneva ravi ajal väljendunud hüpotensiivset reaktsiooni.

Koronaarhaigustega patsientidel tuleb spetsiifilist koronaarpuudulikkuse ravi jätkata. Kui stenokardiahood sagenevad või süvenevad, tuleb alfusosiini ära jätta.

Nagu kõiki α_1 -adrenoblokaatoreid, tuleb ka alfusosiini kasutada ettevaatusega ägeda südamepuudulikkusega patsientidel.

Patsiendid, kellel on kaasasündinud pikk QT intervall (varem teatud kui omandatud pikk QT intervall) või kes saavad QT intervalli pikenemist põhjustavaid ravimeid, tuleb jälgida enne ravi ja ravi ajal alfusosiiniga.

Mõnedel patsientidel, kes saavad või on saanud eelnevalt ravi α_1 -adrenoblokaatoritega, on katarakti operatsiooni käigus täheldatud operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS – kitsa pupilli sündroomi variant). Kuigi alfusosiiniga on risk selle sündroomi tekkeks väga väike, peab katarakti opereerivat kirurgi eelnevalt informeerima, kui kasutatakse või on varem kasutatud α_1 -adrenoblokaatoreid, kuna IFIS võib suurendada operatsiooniaegsete tüsistuste tekkeriski.

Oftalmoloogid peavad olema valmistunud võimalikeks muutusteks operatsioonitehnikas.

Patsiente tuleb hoiatada, et tablett tuleb alla neelata tervelt. Igasugune muu manustamisviis nagu katki hammustamine, purustamine, närimine või pulbristamine ei ole lubatud. Selline tegevus tekitab toimeaine ebaõige vabanemise ja imendumise ja seetõttu ka võimalikud varased kõrvaltoimed.

Ravim sisaldab abiainaena hüdrogeenitud kastoorõli, mis võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioonid:

- α_1 -adrenoblokaatoritega (vt lõiku 4.3)

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid:

- antihüpertensiivsed ravimid (vt lõiku 4.4)
- nitraadid (vt lõiku 4.4)
- tugevad CYP3A4 inhibiitorid nagu ketokonasool, itrakonasool ja ritonaviir tõstavad alfososiini plasmakontsentratsiooni (vt lõiku 5.2).

Üldanesteetikumide manustamine koos alfososiiniga võib põhjustada vererõhu ebastabiilsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ei ole asjakohane.

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 astenia. Sellega tuleb arvestada autojuhtimisel või masinatega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus on väljendatud järgmiselt:

Väga sage:	üle 10% (>1/10)
Sage:	1...10% (>1/100, <1/10)
Aeg-ajalt:	0,1...1% (>1/1000, <1/100)
Harv:	0,01...0,1% (>1/10 000, <1/1000)
Väga harv:	vähem kui 0,01% (<1/10 000), sh üksikjuhud
Teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- *Närvisüsteemi häired*
Sage: nõrkus, pearinglus, peavalu
Aeg-ajalt: vertiigo, minestamine
- *Südame häired*
Aeg-ajalt: tahhükardia
Väga harv: stenokardia eelneva koronaararterite haigusega patsientidel (vt lõiku 4.4)
Teadmata: arteriaalne fibrillatsioon
- *Üldised häired ja manustamisreaktsioonid*
Sage: astenia
Aeg-ajalt: tursed, valu rinnus
- *Silma kahjustused*
Teadmata: operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom (vt lõik 4.4).
- *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*
Aeg-ajalt: riniit
- *Seedetrakti häired*
Sage: iiveldus, kõhuvalu
Aeg-ajalt: kõhulahtisus
Teadmata: oksendamine
- *Maksa ja sapiteede häired*
Teadmata: hepatotsellulaarne kahjustus, kolestaatiline maksahaigus.

- *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*
Aeg-ajalt: lööve, pruritus
Väga harv: urtikaaria, angioödeem
- *Vaskulaarsed häired*
Aeg-ajalt: punastamine
Teadmata: hüpotensioon (posturaalne) (vt ka lõik 4.4)
- *Vere ja lümfisüsteemi häired*
Teadmata: neutropeenid, trombotsütopeenid
- *Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired*
Teadmata: priapism

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsient hospitaliseerida, hoida lamavas asendis ning rakendada sümptomaatilist hüpotensiooni ravi. Märkimisväärse vererõhu languse korral võib sobivaks raviks olla vasokonstriktor, mis toimib otse veresoonte silelihastele. Plasmavalkudega suure seonduvuse tõttu on alfusosiin halvasti dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Prostata healoomulise hüpertroofia korral kasutatavad ained
ATC-kood: G04CA01

Alfusosiin, mis on ratsemaat, on suu kaudu manustatav kinasoliini derivaat; selektiivne postsünaptiliste α_1 -adrenoretseptorite antagonist. *In vitro* farmakoloogilised uuringud on tõestanud alfusosiini selektiivsust α_1 -adrenoretseptorite suhtes, mis asuvad eesnäärmes, kusepõie põhjas ja uretras.

Healoomulise eesnäärme hüperplaasia kliinilised sümptomid on seotud infravesikaalse obstruktsiooniga, mille mehhanism hõlmab nii anatoomilisi kui ka funktsionaalseid faktoreid. Viimane komponent tuleneb eesnäärme silelihaste pingest, mida vahendavad α_1 -adrenoretseptorid: α_1 -adrenoretseptorite aktivatsioon stimuleerib silelihaskontraktsiooni, suurendades eesnäärme, eesnäärme kapsli, ureetra ja kusepõie põhja toonust ning takistades uriini väljavoolu põiest. α_1 -adrenoretseptorite blokeerimine vähendab infravesikaalset obstruktsiooni läbi otsese toime eesnäärme silelihastele.

Preparaadi uroselektiivsus on leidnud kliinilise tõestuse meespatsientidel, keda on ravitud alfusosiiniga, kaasaarvatud eakatel ja hüpertensiivsetel.

Alfusosiin parandab põietühjenemise parameetreid vähendades ureetra ja kusepõie põhja toonust ning seeläbi uriini väljavoolutakistust urineerimise ajal.

Platseebokontrolliga uuringutes healoomulise prostata hüperplaasiaga patsientidel alfusosiin:

- suurendas oluliselt uriini tippvoolu kiirust ($Q_{\max}$) keskmiselt 30% patsientidel, kelle $Q_{\max}$ oli ≤ 15 ml/s. Toime ilmnis alates esimese annuse manustamisest.

- oluliselt vähendas *m.detrusor vesicae* toonust ja suurendas uriinikogust, mis kutsus esile tugeva urineerimistungi.
- oluliselt vähendas ka jääkuriini kogust.

Lisaks sellele on tõestatud, et alfusosiini toime maksimaalsele uriinivoolule annuses 10 mg üks kord päevas ja piiratud mõju vererõhule on seotud tema farmakokineetilise profiiliga. Veelgi enam, toime maksimaalsele uriinivoolule säilib kuni 24 tundi pärast ravimi manustamist.

Uuringud demonstreerisid, et need urodünaamilised toimed viisid alumiste kuseteede sümptomaatika paranemisele (nt täituvuse ja ka tühjenemise sümptomid).

Ägeda kusepeetuse madalamat esinemissagedust on täheldatud enam alfusosiiniga ravitud patsientidel kui mitteravitutel. Märkimisväärselt suurendab alfusosiin spontaanse põietühjendamise taset kateetri eemaldamise järgselt eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud ägeda kusepeetusega patsientidel.

Lapsed

Xatral SR ei ole näidustatud lastel kasutamiseks.

Alfusosiinvesinikkloriidi efektiivsust ei näidanud kaks 1972...16 aasta vanuste patsientidega läbi viidud uuringut, 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

Alfusosiin:

Alfusosiin imendub seedetraktist kiiresti. Vahetu vabanemisega 2,5 mg tablettide keskmine biosaadavus on 64%. Terapeutiliste annuste korral on alfusosiini kineetika lineaarne. Ravimi seonduvus plasmavalkudega on umbes 90%. Alfusosiin metaboliseerub ulatuslikult maksas, ainult ligikaudu 11% ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga.

Enamus metaboliitidest (mis on inaktiivsed) eritub väljaheitega (75...91%). Praeguseks ei ole teada, milline ensüümsüsteem on alfusosiini metabolismi kaasatud. Ühelgi metaboliidil ei ole farmakoloogilist aktiivsust.

Maksapuudulikkusega patsientidel on ravimi poolväärtusaeg pikenenud. Täheldatud on ka maksimaalse plasmakontsentratsiooni C_{max} kahekordset ja AUC kolmekordset suurenemist. Biosaadavus on võrreldes tervete vabatahtlikega suurenenud.

Toimeainet prolongeeritult vabastavad 10 mg tabletid:

Keskealistel tervetel vabatahtlikel on keskmine biosaadavus 104,4% vahetu vabanemisega (2,5 mg) ravimvormi vastu. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub umbes 9 tundi pärast manustamist, võrrelduna vahetu vabanemisega ravimvormi 1 tunni vastu.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 9,1 tundi.

Uuringute põhjal on leitud, et sobivaimad farmakokineetilised parameetrid saavutatakse ravimi manustamisel pärast sööki.

Täis kõhuga on keskmised C_{max} ja C_{min} väärtused vastavalt 13,6 (SD=5,6) ja 3,1 (SD=1,6) ng/ml.

Keskmine AUC_{0-24} on 194 (SD=75) ng.h/ml. Kontsentratsiooni platoo on jälgitav 3 kuni 14 tundi ja kontsentratsioonide puhul, mis on suuremad kui 8,1 ng/ml (C_{av}) 11 tundi.

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

Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega, on neerupuudulikkusega patsientidel keskmine $C_{\max}$ ja AUC mõõdukalt suurenenud, kuid eliminatsiooni poolväärtusaeg ei muutu. See farmakokineetiline muutus ei ole kliiniliselt oluline patsientide kohta kelle kreatiniini kliirens on >30 ml/min.

Metaboolsed koostoimed: CYP3A4 on peamine maksaensüümi isovorm, mis osaleb alfososiini metabolismis. Ketokonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor.

Ketokonasooli korduval manustamisel 200mg päevas 7 päeva jooksul suurenes peale sööki manustatuna alfososiini 10mg SR $C_{\max}$ (2,11 korda) ja AUC_{last} (2,46 korda).

Teised näitajad nagu $t_{\max}$ ja $t_{1/2}$ ei muutunud. Ketokonasooli korduval 8-päevasel manustamisel 400mg päevas tõusis alfososiini $C_{\max}$ 2,3, AUC_{last} 3,2 ja AUC 3,0 korda (vt lõiku 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kliiniliselt olulised andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Etüülselluloos, hüdrogeenitud riitsinusõli, hüpromelloos, kollane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat, mikrokristalne tselluloos, kolloidne ränidioksiid, mannitool, povidoon.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (alumiinium/PVC), 10 või 30 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis Estonia OÜ
Pärnu mnt. 139 E/2
11317 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

345201

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

30.03.2001/23.11.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014