

21. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Alfuzosin "Orion", depottabletter**

**0. D.SP.NR.**

30012

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alfuzosin "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver depottablet indeholder 10 mg alfuzosinhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Hvid til råhvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet præget med ”X” på den ene side og ”47’” på anden side. Tabletstørrelse: 8,1 mm i diameter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af moderate til svære funktionelle symptomer på benign prostatahypertrofi (BPH).

**4.2 Dosering og administration**

Depottabletten skal synkes hel med en tilstrækkelig mængde væske.

Dosering

*Voksne*

1 depottablet med 10 mg en gang daglig som tages efter et aftensmåltid.

*Ældre og patienter med nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetiske og kliniske sikkerhedsdata viser, at ældre og patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min) kan behandles med den sædvanlige dosis. Alfuzosin "Orion" bør ikke administreres til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), da der ikke foreligger oplysninger om klinisk sikkerhed hos denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Alfuzosin "Orion" er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion. Præparater indeholdende en lavere dosis af alfuzosinhydrochlorid kan anvendes hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion som beskrevet i det tilsvarende produktresumé.

*Pædiatrisk population*Alfuzosins virkning er ikke blevet påvist hos børn i alderen 2 til 16 år (se pkt. 5.1). Derfor er alfuzosin ikke indiceret til brug i den pædiatriske population.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Tilstande med ortostatisk hypotension.
* Leverinsufficiens.
* Kombinationer med andre alpha-1-receptorblokkere.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Alfuzosin "Orion" bør ikke administreres til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min), da der ikke foreligger kliniske sikkerhedsdata for denne patientgruppe.

Alfuzosin "Orion" bør gives med forsigtighed til patienter, der behandles med antihypertensive lægemidler eller nitrater.

Nogle patienter kan udvikle postural hypotension, med eller uden symptomer (svimmelhed, træthed, svedeture) i løbet af få timer efter indgivelsen. Disse bivirkninger er normalt forbigående, opstår i begyndelsen af behandlingen og vil normalt ikke forhindre en fortsættelse af behandlingen.

Et udtalt blodtryksfald er rapporteret i forbindelse med overvågning efter markedsføring hos patienter med præ-eksisterende risikofaktorer (såsom underliggende hjertesygdomme og/eller samtidig behandling med antihypertensive lægemidler). Risikoen for at udvikle hypotension og relaterede bivirkninger kan være større hos ældre personer.

Der bør udvises forsigtighed, når alfuzosin administreres til patienter, der har responderet med udtalt hypotension på andre alpha-1-blokkere.

Hos hjertepatienter bør den specifikke behandling af koronarinsufficiens fortsættes. Ved tilbagevenden eller forværring af angina pectoris, bør behandlingen med alfuzosin afbrydes.

Som med alle alpha-1-blokkere, bør alfuzosin administreres med forsigtighed hos patienter med akut hjertesvigt.

Patienter med medfødt QTc-forlængelse, med erhvervet QTc-forlængelse i anamnesen eller patienter, som tager lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, skal evalueres inden og under administration af alfuzosin.

Samtidig brug af alfuzosin og potente CYP3A4-hæmmere (såsom itraconazol, ketoconazol, proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin og nefazodon) bør undgås (se pkt. 4.5). Alfuzosin bør ikke indtages samtidig med CYP3A4-hæmmere, der er kendt for at forlænge QTc-intervallet (f.eks. itraconazol og clarithromycin), og det anbefales at pausere behandlingen med alfuzosin, hvis disse præparater opstartes.

*Intraoperative Floppy Iris Syndrome,* peroperativt atonisk iris syndrom (IFIS, en variant af lille pupil syndrom) er observeret hos visse patienter ved operation for grå stær, hvis de behandles eller tidligere er blevet behandlet med tamsulosin. Der er set enkelte tilfælde af IFIS med andre alpha1-blokkere og en klasseeffekt kan ikke udelukkes. Øjenlægen skal informeres om nuværende eller tidligere anvendelse af alpha-1-blokkere inden påbegyndelse af kataraktoperation, da IFIS kan medføre øget risiko for komplikationer.

Alfuzosin er, som andre alfa-adrenerge antagonister, blevet associeret med priapisme (varig, smertefuld peniserektion, som ikke er relateret til seksuel aktivitet, se pkt. 4.8). Da denne tilstand kan føre til permanent impotens, hvis den ikke behandles korrekt, bør patienten rådes til at søge øjeblikkeligt hjælp, hvis en erektion varer længere end 4 timer.

Patienterne bør informeres nøje om, at tabletten skal synkes hel. Andre indtagelsesmetoder såsom at knuse, pulverisere eller tygge tabletten bør undgås. Forkert administration kan føre til uønsket frigivelse og absorption af det aktive stof og muligvis med risiko for tidlige bivirkninger.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er i studier med raske frivillige forsøgspersoner ikke observeret nogen farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaktioner mellem alfuzosin og følgende lægemidler: Warfarin, digoxin, hydrochlorthiazid og atenolol.

Administration af almene anæstesimidler til en patient, der behandles med alfuzosin, kan medføre ustabilt blodtryk.

Kontraindicerede kombinationer:

* Alfa-1-receptorblokkere (se pkt. 4.3)

Kombinationer, der frarådes:

* Stærke CYP3A4-hæmmere såsom itraconazol, ketoconazol, proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin og nefazodon, da de kan øge alfuzosinkoncentrationen i blodet (se pkt. 4.4).

Kombinationer, der bør administreres med forsigtighed:

* Antihypertensiva (se pkt. 4.4)
* Nitrater (se pkt. 4.4)

Ketoconazol: Gentagen daglig dosis på 200 mg ketoconazol i syv dage resulterede i en 2,1 gange stigning i Cmax  og en 2,5 gange stigning i eksponering af alfuzosin 10 mg en gang daligt, ved administration under et måltid. Andre parametre såsom tmax og t½ blev ikke modificeret.

Stigning i alfuzosin Cmax og AUC(last) efter gentagen daglig dosis på 400 mg ketoconazol var henholdsvis 2,3 gange og 3,2 gange (se pkt. 5.2).

Se også pkt. 4.4.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Ikke relevant.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der foreligger ingen tilgængelige data om nedsat evne til at føre motorkøretøj.

Bivirkninger i form af svimmelhed og svaghed kan forekomme, især i begyndelsen af behandlingen. Der bør tages højde for dette ved førsel af motorkøretøj eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Den hyppigst indberettede bivirkning er svimmelhed, som forekommer hos ca. 5 % af de behandlede patienter.

Klassifikation af forventede hyppigheder

Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (> 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (> 1/1000 til ≤ 1/100); sjælden (> 1/10.000 til ≤ 1/100); meget sjælden (≤ 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel over bivirkninger

| **MedDRA-system organklasse** | **Almindelig**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥1/1000 til <1/100)** | **Meget sjælden (<1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  | Neutropeni, trombocytopeni |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed, hovedpine | Vertigo, døsighed |  |  |
| **Øjne** |  |  |  | Intraoperative Floppy Iris Syndrome\* |
| **Hjerte** |  | Synkope (initialt eller hvis behandling genoptages efter en kort afbrydelse i behandlingen), ortostatisk hypotension\* (initialt, især ved for høj dosis eller hvis behandling startes igen efter en kort afbrydelse),  takykardi | Angina pectoris primært hos patienter med præeksisterende koronar hjertesygdom\* | Atrieflimren |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Rhinitis |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Abdominal-smerter, kvalme, dyspepsi. | Opkastning, diarré, mundtørhed |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Hepatocellulær skade, kolestatisk leversygdom |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt (urticaria, eksantem), pruritus | Angioødem |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | Priapisme |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** | Asteni | Brystsmerter, ødemer, svedudbrud |  |  |

\*For yderligere information, se pkt. 4.4

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af en overdosis skal der iværksættes konventionel behandling på et sygehus i form af væsketilførsel og administration af karkontraherende lægemidler. Patienten skal holdes i liggende stilling.

I tilfælde af signifikant hypotension kan en passende korrigerende behandling være en vasokonstriktor, som virker direkte på glat muskulatur i blodkarrene.

Det er svært at fjerne alfuzosin med dialyse på grund af stoffets høje proteinbinding.

Administration af medicinsk kul efter mulig ventrikelskylning.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler anvendt ved benign prostatahypertrofi, ATC‑kode: G 04 CA 01.

Alfuzosin, som er et racemat, er et oralt virkende quinazolinderivat, som selektivt blokerer postsynaptiske alpha-1-receptorer. *In vitro*-studier har bekræftet stoffets selektivitet på alpha-1-receptorer lokaliseret i blærebunden, urethra og prostata. De kliniske symptomer på benign prostatahypertrofi (BPH) er ikke kun relateret til størrelsen på prostata, men også til sympatomimetiske nerveimpulser, som øger spændingen i glat muskulatur i de nedre urinveje ved at stimulere de postsynaptiske alfa-receptorer. Behandling med alfuzosin afslapper den glatte muskulatur, hvorved urinflowet forbedres.

Der foreligger kliniske tegn på uroselektivitet i form af klinisk virkning og en god sikkerhedsprofil hos mænd, der blev behandlet med alfuzosin, inklusive ældre mænd og patienter med hypertension.

Hos mennesker forbedrer alfuzosin blæretømningen ved at nedsætte muskeltonus i urethra samt reducere modstand mod afløb fra blæren, hvilket gør det lettere at tømme blæren.

I placebokontrollerede studier af patienter med BPH har alfuzosin:

* signifikant øget det maksimale urinflow (Qmax) hos patienter med Qmax <15 ml/s med 30 % i gennemsnit. Denne forbedring optrådte fra og med første dosis.
* signifikant nedsat detrusortrykket og øget urinmængden, hvilket giver en stærk vand­ladningstrang
* signifikant nedsat residualurinvolumen

Der er observeret virkning på maksimalt urinflow i op til 24 timer efter indtagelse.

Disse urodynamiske virkninger fører til en forbedring af symptomerne i de nedre urinveje, (LUTS) dvs. både symptomer ved opfyldning (irritative) og udtømning (obstruktive), hvilket er blevet tydeligt dokumenteret.

Der blev observeret en lavere hyppighed af akut urinretention (AUR) hos alfuzosinbehandlede patienter end hos ikke-behandlede patienter. Derudover øgede alfuzosin signifikant successraten for spontan vandladning efter fjernelse af kateter hos mænd, der havde første forekomst af AUR i forbindelse med BPH og, sammenlignet med placebo, et reduceret behov for operation efter tilbagefald af AUR i op til 3-6 måneder.

Pædiatrisk population

Alfuzosin "Orion" er ikke indiceret til brug i den pædiatriske population (se pkt. 4.2).

Alfuzosinhydrochlorids virkning blev ikke påvist i de to studier gennemført med 197 patienter fra 2 til 16 år med forhøjet *detrusor leak-point-pressure* (LPP ≥ 40 cm H2O) af neurologisk oprindelse. Patienterne blev behandlet med alfuzosinhydrochlorid 0,1 mg/kg/dag eller 0,2 mg/kg/dag med tilpassede pædiatriske formuleringer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Alfuzosin udviser lineær farmakokinetik inden for det terapeutiske dosisinterval. Biotilgængeligheden er 64 % efter administration med formulering med umiddelbar frigivelse (2,5 mg). Maksimal plasmakoncentration nås i løbet af ca. 0,5-6 timer efter administration af dosis. Den kinetiske profil er kendetegnet ved store inter-individuelle fluktuationer (syvfoldige) i plasmakoncentration. Plasmahalveringstiden er ca. 5 timer (1-10 timer). Den farmakokinetiske profil ændres ikke, når alfuzosin administreres med mad.

Plasmaproteinbindingen er ca. 90 %. Alfuzosin elimineres i stor grad ved metabolime, via nyrerne og sandsynligvis også via galden. Efter ekstensiv metabolisering i leveren kan størstedelen af metabolitterne genfindes i fæces (75-91 %). CYP3A4 er det vigtigste hepatiske isoform-enzym i metabolismen af alfuzosin (se pkt. 4.5). Ingen af metabolitterne har nogen farmakologisk aktivitet.

Fordelingsvolumen og clearance er øget ved nedsat nyrefunktion, muligvis som følge af en nedsat grad af proteinbinding. Halveringstiden er dog uændret. Hos patienter med alvorlig leverinsufficiens er eliminationshalveringstiden forlænget. Der er observeret en to-foldig stigning i Cmax og en tre-foldig stigning i AUC. Biotilgængeligheden er øget sammenlignet med raske frivillige.

Ældre personer har en højere biotilgængelighed der fører til højere maksimale plasmakoncentrationer, men uændret halveringstid.

Depottabletter med 10 mg

Middelværdien af den relative biotilgængelighed er 104,4 % sammenlignet med formuleringer med umiddelbar frigivelse (2,5 mg 3×daglig) hos raske midaldrende frivillige. Den maksimale plasmakoncentration nås ca. 9 timer efter administration sammenlignet med ca. 1 time efter administration af formuleringen med umiddelbar frigivelse.

Den tilsyneladende eliminationshalveringstid er ca. 9,1 timer.

Studier har vist, at den farmakokinetiske profil er uændret når præparatet administreres efter et måltid.

Efter fødeindtagelse var de gennemsnitlige Cmax og Ctrough-værdier hhv. 13,6 (SD=5,6) og 3,2 (SD=1,6) ng/ml. Gennemsnitlig AUC0‑24 er 194 (SD=75) ng**.** t/ml.

Sammenlignet med raske midaldrende frivillige var de farmakokinetiske parametre (Cmax og AUC) ikke højere hos ældre patienter.

Sammenlignet med personer med normal nyrefunktion er gennemsnitlige Cmax og AUC-værdier moderat øget hos patienter med nedsat nyrefunktion, uden ændring af den tilsyneladende eliminationshalveringstid. Denne ændring i den farmakokinetiske profil anses ikke for klinisk relevant hos patienter med en kreatininclearance >30 ml/min.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Hypromellose

Hydrogeneret vegetabilsk olie

Povidon (K-30)

Calciumhydrogenphosphat

Carbomer

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Propylenglycol

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister af PVC/PVdC-Aluminiumfolie:

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 50, 60 og 90 tabletter.

HDPE-beholder med polypropylenskruelåg samt et tørremiddel af silicagel:

Pakningsstørrelser: 30 og 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

56798

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. april 2023