

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XATRAL XL 10 mg denetimli salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir denetimli salımlı tablet, 10 mg alfuzosin hidroklorür içerir.

Yardımcı madde:

Mannitol 10 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Denetimli salımlı tableti

Yuvarlak, bikonveks, üç katlı tablet; iki sarı tabaka arasında beyaz tabaka yer almaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Alfuzosin benign prostat hiperplazisindeki (BPH) fonksiyonel semptomların tedavisinde ve BPH'ne bağlı gelişen akut üriner retansiyonda (AÜR) endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi: Yetişkin erkeklerde kullanılır.

BPH: Her gün 1 tablet alınır.

BPH'a bağlı AÜR: Kateterizasyonun ilk gününden itibaren, her gün 1 tablet alınır. Akut üriner retansiyonun yinelemesi ya da hastalığın ilerlemesi söz konusu olmadıkça, kateter çıkarıldıktan sonra da tedaviye devam edilir.

Uygulama şekli:

Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.

BPH: Akşam yemeğinden sonra 1 tablet uygulanır.

BPH'a bağlı AÜR: Yemekten sonra 1 tablet uygulanır.

Tablet bir bardak su ile bütün olarak yutulmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek yetmezliği:

Farmakokinetik ve klinik güvenilirlik verileri esas alındığında, yaşlılar ve böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi ≥ 30 ml/dak) mutad dozla tedavi edilebilir. Yeterli klinik güvenilirlik verileri olmadığından, XATRAL XL şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara (kreatinin klerensi < 30 ml/dak, bkz. 4.3) verilmemelidir.

Karaciğer yetmezliği:

XATRAL XL karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh C) kontrendikedir (bkz. 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

XATRAL XL'in etkinliği 2-16 yaş arası çocuklarda kanıtlanmamıştır.

Bu nedenle XATRAL XL pediyatrik popülasyonda kullanım için endike değildir (bkz. 5.3).

Geriatrik popülasyon:

Bakınız "Böbrek yetmezliği".

4.3. Kontrendikasyonlar**Aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:**

- Alfuzosine ve/veya bölüm 6.1'de belirtilen bileşimindeki diğer maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık,
- Ortostatik hipotansiyonla seyreden durumlar,
- Karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C),
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.),
- Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyon halinde (bkz. bölüm 4.5),
- Ombitasvir ve paritaprevir ile kombinasyon halinde (bkz. bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm alfa1-blokörlerle olduğu gibi, bazı hastalarda, özellikle antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalarda, alfuzosin alınmasını izleyen bir kaç saat içinde semptomlarla (sersemlik hissi, halsizlik, terleme) birlikte ya da semptomsuz postural hipotansiyon gelişebilir. Bu durumda, hasta semptomlar kayboluncaya kadar uzanıp yatmalıdır. Bu etkiler genellikle geçicidir, tedavi başlangıcında ortaya çıkar ve tedaviye devam edilmesini genellikle engellemez. Pazarlama sonrası deneyiminde, altta yatan kalp hastalığı ve/veya antihipertansif ilaçlarla eř zamanlı tedavi gibi daha önceden mevcut risk faktörleri olan hastalarda, kan basıncında belirgin düşüşler bildirilmiştir. Hipotansiyon ve ilişkili advers reaksiyon gelişme riski yaşlı hastalarda daha fazla olabilir. Hastalar bu tür durumların ortaya çıkabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Semptomatik ortostatik hipotansiyonu olan veya antihipertansif ilaçlar ya da nitratlarla tedavi gören hastalara XATRAL XL verilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Başka bir alfa1-bloköre belirgin hipotansif yanıt vermiş olan hastalara alfuzosin uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Koroner kalp hastalarında, alfuzosin tek başına reçete edilmemelidir. Spesifik kalp yetmezliği tedavisine devam edilmelidir. Anjina pektoris tekrarlar ya da kötüleşirse, alfuzosin tedavisi durdurulmalıdır.

Bütün alfa1-blokörlerde olduğu gibi, akut kalp yetersizliği bulunan hastalarda alfuzosin dikkatle kullanılmalıdır.

Uzun QT sendromu/ Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

Konjenital uzamış QTc aralığı olan veya uzun QTc aralığı öyküsü olan veya QTc aralığını artıran ilaçlarla tedavi edilen hastalar, tedavi öncesinde ve sırasında izlenmelidir.

Nadiren, alfuzosin, diğer alfa-1 blokörleri gibi, priapizm (cinsel aktivite ile ilgisi olmayan kalıcı ağrılı penis ereksiyonu) ile ilişkilendirilmiştir. Hızlı hasta yönetimi (bazen cerrahiye içerir) esastır. Priapizm, uygun şekilde tedavi edilmezse kalıcı iktidarsızlığa yol açabilir.

Bazı alfa-1 blokörler (örn. tamsulosin) ile tedavi edilmekte olan veya daha önce tedavi edilmiş hastalarda katarakt cerrahisi esnasında İntraoperatif Gevşek İris Sendromu (IFIS, küçük pupil sendromunun bir türü) gözlenmiştir.

Alfuzosin ile bu olay riskinin çok düşük olduğu düşünülmeyle birlikte, IFIS girişim komplikasyonlarında artışa yol açabileceğinden, oftalmik cerrahlar katarakt cerrahisinden önce alfa1 blokörlerinin devam etmekte olan ya da geçmişte kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir.

Oftalmologlar kullandıkları cerrahi tekniklerinde olası değişikliklere hazırlıklı olmalıdırlar.

Hastalar tabletin bütün olarak yutulması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. İlacın ısırma, parçalara bölme, çiğneme, ezme, toz haline getirme gibi herhangi bir başka yöntemle uygulanması engellenmelidir. Bu yöntemler ilacın uygunsuz salımına ve emilimine, bu yüzden de olası erken advers reaksiyonlara yol açabilir.

Hidrojene hint yağı gastrointestinal rahatsızlıklara (hafif laksatif etki, diyare) sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda, alfuzosinle şu ilaçlar arasında hiçbir farmakodinamik ya da farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir: varfarin, digoksin, hidrokloriyazid ve atenolol.

Postüral hipotansiyona neden olan ilaçlar

Antihipertansif ajanlara ek olarak, çok sayıda ilaç postüral hipotansiyona neden olabilir. Bunlar arasında nitrat türevleri, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, ürolojik durumlar için alfa-1-reseptör blokörleri, imipramin antidepresanlar ve fenotiazin nöroleptikler, dopamin agonistleri ve levodopa bulunur. Bu nedenle birlikte kullanım, bu advers etkinin sıklığını ve yoğunluğunu artırabilir. Her bir gruba özgü etkileşimlere karşılık gelen yükümlülükleri ile bakınız.

Kontrendike kombinasyonlar

+ Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (boseprevir, klaritromisin, kobisistat, eritromisin, itrakonazol, ketokonazol, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, telaprevir, telitromisin, vorikonazol)

Plazma alfuzosin konsantrasyonlarında artış ve istenmeyen etkilerde artış riski vardır.

+ Ombitasvir + paritaprevir

Kombine tedavi, azalmış alfuzosin karaciğer metabolizmasına bağlı olarak plazma alfuzosin konsantrasyonlarında bir artışa neden olur.

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar

+ Antihipertansif alfa blokörler (doksazosin, prazosin, urapidil)

Artmış hipotansif etki nedeniyle ciddi postüral hipotansiyon riski vardır.

Kullanım için önlem gerektiren kombinasyonlar

+ Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil)
Özellikle yaşlı bireylerde postüral hipotansiyon riski vardır.
Tedavi önerilen en düşük dozda başlatılmalı ve gerekirse yavaş yavaş ayarlanmalıdır.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar

+ Alfa-blokörler dışındaki antihipertansifler
Artmış hipotansif etki nedeniyle ciddi postüral hipotansiyon riski vardır.

+ Dapoksetin
Özellikle baş dönmesi veya senkop gibi istenmeyen etkilerin artma riski vardır.

+ Kan basıncını düşüren ilaçlar
Artmış hipotansiyon özellikle postüral hipotansiyon riski vardır.

Alfuzosinle tedavi edilen bir hastaya genel anestezi uygulanması, kan basıncında kararsızlığa yol açabilir.

Dikkat edilmesi gereken kombinasyonlar:

- Antihipertansif ilaçlar (bkz. bölüm 4.4).
- Nitratlar
- Alfuzosinin kan düzeyleri yükseldiğinden, ketokonazol, itrakonazol ve ritonavir gibi potent CYP3A4 inhibitörleri

4. 6. Gebelik ve laktasyon

XATRAL XL kadınlarda endike olmadığından bu bölüm uygulanabilir değildir.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Azalmış reaksiyon yeteneğine dair hiçbir veri yoktur. Vertigo, sersemlik hissi ve asteni gibi advers reaksiyonlar esas itibarıyla tedavinin başlangıcında görülebilir. Araç ve makina kullanırken bu durum dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (sıklık eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni, nötropeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Uyuşukluk/sersemlik hissi, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Vertigo, baş dönmesi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: İntraoperatif gevşek iris sendromu (bkz. bölüm 4.4)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Senkop (özellikle yüksek dozlarda ve kısa bir aradan sonra tedaviye yeniden başlandığında), postural hipotansiyon (özellikle yüksek dozlarda ve kısa bir aradan sonra tedaviye yeniden başlandığında), taşikardi

Çok seyrek: Daha önceden koroner arter hastalığı bulunan hastalarda anjina pektoris (bkz. bölüm 4.4).

Bilinmiyor: Atriyal fibrilasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, dispepsi

Yaygın olmayan: Diyare, ağız kuruluğu, kusma

Hepatobilyer hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatoselüler hasar, kolestatik karaciğer hastalığı

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü (egzantem), kaşıntı

Çok seyrek: Ürtiker, anjiyoödem

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Asteni

Yaygın olmayan: Ödem, göğüs ağrısı, sıcak basması

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı halinde, hasta hastaneye yatırılmalı, sırtüstü yatar vaziyette tutulmalı, hipotansiyona yönelik konvansiyonel tedavi uygulanmalıdır.

Uygun antidot, doğrudan vasküler kas lifleri üzerinde etki yapan bir vazokonstriktördür. Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlandığından alfuzosinin diyalizi zordur. Gastrik lavajın (mümkünse) ardından aktif kömür uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Benign prostat hipertrofinde kullanılan ilaçlar
ATC sınıflandırması: G04C A01

Bir rasemat olan alfuzosin, postsinaptik alfa-1-reseptörlerini seçici olarak bloke eden oral bir kinazolin türevidir. *In vitro* çalışmalar, bu maddenin mesane boynu, üretra ve prostatta yer alan alfa-1 reseptörler üzerindeki seçiciliğini doğrulamıştır.

Selim prostat hiperplazisinin (SPH) klinik semptomları, sadece prostatın boyutuyla değil, aynı zamanda post sinaptik alfa reseptörlerini uyararak alt üriner sistemdeki düz kasların gerilimini artıran semptomimetik sinir uyarılarıyla ilgilidir. Alfuzosinle tedavi sırasında, düz kaslar gevşer ve böylece idrar akımında iyileşme sağlanır.

Alfuzosinin ürolojiktif olma özelliği, yaşlı ve hipertansif erkekler dahil olmak üzere, alfuzosinle tedavi edilen erkeklerdeki klinik etkililik ve iyi güvenilirlik profili ile kanıtlanmıştır.

Alfuzosin, erkeklerde üretra tonusunu ve mesane çıkış direncini azaltarak boşaltımı iyileştirir ve mesanenin boşaltılmasını kolaylaştırır.

SPH'li hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, alfuzosin:

- Doruk akış hızı (Q_{maks}) < 15 ml/saniye olan hastalarda, idrar akış hızını ortalama % 30 oranında anlamlı derecede artırmıştır. Bu düzelleme ilk dozdan itibaren gözlenir.
- Detrüsör basıncı anlamlı derecede azalmış ve hacmi artırarak güçlü bir boşaltım isteği yaratmıştır.
- Rezidüel idrar hacmini anlamlı derecede azaltmıştır.

Doruk akış hızı üzerindeki etkinlik, ilacın alımını takiben 24 saat içinde ortaya çıkar.

Bu ürodinamik etkiler, alt üriner sistem semptomlarının, yani açıkça gösterilmiş olan dolun (irritatif) semptomlarıyla boşaltım (tıkayıcı) semptomlarında iyileşme sağlar.

Alfuzosinle tedavi edilen hastalarda, tedavi edilmeyenlerden daha düşük sıklıkta akut üriner retansiyon (AÜR) gözlenmiştir. Ayrıca, alfuzosin BPH'ne bağlı ilk AÜR atağını geçiren erkeklerde, kateter çıkarıldıktan sonra, kendiliğinden boşaltımın başarı oranını anlamlı derecede artırmıştır ve AÜR yinelenmesine bağlı cerrahi ihtiyacını, plaseboya kıyasla, 3 ila 6 aya kadar azaltmıştır.

Pediyatrik popülasyon

XATRAL XL pediyatrik popülasyonda endike değildir.

Alfuzosin hidroklorür 2 yaşın altındaki hastalarda çalışılmamıştır.

Alfuzosin hidroklorürün etkinliği; nörolojik kökenli detrusor yüksek kaçırma noktası basıncına sahip (LPP \geq 40 cm H₂O), 16 ile 2 yaş grupları arasındaki 197 hastada yapılan iki çalışmada kanıtlanmamıştır. Hastalar uyarlanmış pediyatrik formülasyonlarla günde 0.1 mg/kg ya da 0.2 mg/kg alfuzosin hidroklorür ile tedavi edilmişlerdir.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 12 haftalık etkinlik ve güvenlik çalışmasında, 172 hastada, alfuzosin grupları ve plasebo arasında, detrusor LPPsi < 40 cm H₂O olan, hastaların oranında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir.

Açık etiketli, karşılaştırmaz eksploratuvar, 12 haftalık çalışmada, 25 nörolojik kökenli yüksek LPP ile ilişkili hidronefroz hastası günde 0.2 mg/kg alfuzosin hidroklorür ile tedavi görmüştür. Bu çalışmadan etkinlikle ilgili sonuç alınmamıştır.

2 ayrı çalışmada, alfuzosin ile tedavi süresince en sık görülen yan etkiler: Sistit, (üst) solunum yolları enfeksiyonları, nazofarenjit, farenjit. Plaseboya kıyasla alfuzosin gruplarında sık görülen yan etkiler ($\geq\%2$) ise yüksek ateş, baş ağrısı, epistaksis ve diyaredir.

Açık etiketli çalışma dahil, 12 aylık çalışma periyodunun tamamı için bildirilen yan etkiler, 12 haftalık süreçte gözlemlenen yan etkilerle benzer tipte ve sıklıktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Alfuzosin:

Emilim: Hızlı salım formülasyonu (2.5 mg) olarak uygulandığında, mutlak biyoyararlanımı %64'dür. Alfuzosin, terapötik doz aralığında doğrusal bir kinetik sergiler.

Dağılım: Alfuzosin hidroklorür yaklaşık % 90 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon: Karaciğerde yaygın olarak metabolize edilir. Metabolitlerin hiçbirinin herhangi bir farmakolojik etkinliği yoktur.

Eliminasyon: Alfuzosin metabolizma, böbreklerden atılım ve muhtemelen safrayla da atılım ile elimine edilir. Karaciğerde yaygın olarak metabolize edildikten sonra, metabolitlerin çoğunluğu feçeste bulunur (%75 ila %91).

Hastalardaki karakteristik özellikler: Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, eliminasyon yarı ömrü uzar. Doruk plazma konsantrasyonunda (C_{maks}) iki kat ve Eğrinin Altında Kalan Alan (EAA)da üç katlık bir artış gözlenir. Biyoyararlanım sağlıklı gönüllülerde görülene kıyasla artar.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler: CYP3A4, alfuzosin metabolizmasına dahil olan başlıca hepatik enzim sistemidir. Ketokonazol, CYP3A4'ün yüksek potensli bir inhibitörüdür. Yedi gün süreyle, günde 200 mg dozda uygulanan ketokonazol, tokluk şartlarında günde tek doz uygulanan alfuzosin 10 mg XL'in C_{maks} değerinde 2.11 kat, EAA_{son} değerinde ise 2.46 kat artışa neden olmuştur. t_{maks} ve $t_{1/2Z}$ gibi diğer değerler ise değişmemiştir.

Sekiz gün süreyle, günde 400 mg dozunda uygulanan ketokonazol ise, alfuzosinin C_{maks} değerini 2.3 kat, EAA_{son} ve EAA değerlerini ise, sırasıyla 3.2 ve 3.0 kat artırmıştır.

10 mg denetimli salımlı tabletleri:

Emilim: Orta yaşlı sağlıklı gönüllülerde, hızlı salım formülasyonuna (günde üç kere 2.5 mg) kıyasla bağıl biyoyararlanımın ortalama değeri %104.4'dür. Doruk plazma konsantrasyonuna uygulamadan 9 saat sonra ulaşılırken, hızlı salım formülasyonu ile 1 saatte ulaşılır.

Çalışmalar, ürün yemekten sonra alındığında tutarlı farmakokinetik profillerin elde edildiğini göstermiştir.

Tokluk şartlarında, ortalama C_{maks} ve C_{vadi} değerleri, sırasıyla 13.6 (SS=5.6) ve 3.2 (SS=1.6) ng/ml'dir. Ortalama EAA_{0-24} ise 194 (SS=75) ng · h/ml'dir.

Dağılım: Bakınız “alfuzosin”

Biyotransformasyon: Bakınız “alfuzosin”

Eliminasyon: Sanal eliminasyon yarı ömrü 9.1 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler: Orta yaşlı sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, yaşlı hastalardaki farmakokinetik parametrelerde (C_{maks} ve EAA) artış görülmez. Böbrek fonksiyonu normal olan kişilerle kıyaslandığında, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sanal eliminasyon yarı ömründe herhangi bir değişim olmaksızın, ortalama C_{maks} ve EAA değerlerinde orta düzeyde artış ortaya çıkar. Farmakokinetik profildeki bu değişimin kreatinin klerensi > 30 ml/dak olan hastalar için klinik bir öneme sahip olmadığı kabul edilmektedir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler: Bakınız “alfuzosin”

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Preklinik veriler, insanlara özgü hiçbir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz
Hidrojene hint yağı
Etil selüloz 20
Sarı demir oksit (E172)
Kolloidal hidrate silika
Magnezyum stearat
Mannitol
Povidon
Mikrokristalize selüloz

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Oda sıcaklığında (25°C 'nin altında) saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/Al blister içerisinde 30 tablet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/831

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ