ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

XATRAL SR 10 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ilgstošās darbības tablete satur 10 mg alfuzosīna hidrohlorīda (*Alfuzosini hydrochloridum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 41,4 mg hidrogenētas rīcineļļas.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.
Apaļas abpusēji izliektas trīsslāņainas tabletes: baltais slānis atrodas starp diviem dzeltenajiem slāņiem.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Labdabīgas prostatas hiperplāzijas (LPH) vidēji smagu līdz smagu simptomu ārstēšana, kas ietver papildu terapiju ar urīnvada katetrizāciju LPH izraisītas akūtas urīna retences (AUR) gadījumā un terapiju pēc katetra izņemšanas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie
LPH: viena 10 mg ilgstošas darbības tablete reizi dienā, ko lieto pēc vakariņām.
AUR: viena 10 mg tablete reizi dienā pēc ēšanas, ko lieto kopš pirmās katetrizācijas dienas un turpina pēc katetra izņemšanas, ja vien nerodas atkārtota akūta urīna retence vai slimība progresē.
Ilgstošās darbības tablete jānorij nesadalīta.

Gados vecāki pacienti un pacienti ar nieru mazspēju
Ņemot vērā datus par farmakokinētiku un klīnisko drošību, gados vecus cilvēkus un pacientus ar nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss >30 ml/min) var ārstēt ar parastu devu.

Pacienti ar aknu mazspēju
Xatral SR ir kontrindicēts aknu mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Xatral SR efektivitāte bērniem vecumā no 2 līdz 16 gadiem nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Tādēļ Xatral SR nav paredzēts lietošanai pediatriskā populācijā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Klīniski stāvokļi ar ortostatisku hipotensiju.
- Aknu mazspēja.
- Kombinācijā ar citiem alfa-1 blokatoriem.
- Smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss <30 ml/min).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Sakarā ar to, ka trūkst datu par klīnisko drošību pacientiem ar smagu nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), Xatral SR nedrīkst lietot šai pacientu grupai.

- Nevajadzētu parakstīt pacientiem ar urīnceļu obstrukciju un progresējošu nieru mazspēju.

- Tāpat kā lietojot citus alfa-1 blokatorus, dažiem pacientiem, īpaši tiem, kuri lieto antihipertensīvas zāles, dažas stundas pēc zāļu lietošanas var attīstīties ortostatiska hipotensija ar vai bez simptomiem (reibonis, nogurums, svīšana). Šādā gadījumā pacientam jāapguļas, kamēr simptomi pilnīgi izzūd. Šīs reakcijas parasti ir pārejošas, rodas ārstēšanas sākumā, un to gadījumā parasti ārstēšana nav jāpārtrauc.

- Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par izteiktu asinsspiediena pazemināšanos pacientiem ar iepriekš esošiem riska faktoriem (tādiem kā sirds slimība un/vai vienlaicīga ārstēšana ar antihipertensīviem līdzekļiem). Gados vecākiem pacientiem var būt augstāks hipotensijas un ar to saistīto blakusparādību attīstības risks.

  Pacients jābrīdina par šādu gadījumu iespējamību.

- Jāievēro piesardzība, Xatral SR lietojot pacientiem ar simptomātisku ortostatisku hipotensiju vai pacientiem, kuri lieto antihipertensīvas zāles vai nitrātus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- Jāievēro piesardzība, lietojot Xatral SR pacientiem, kuriem iepriekš bijusi izteikta hipotensīva reakcija pret citiem alfa-1 blokatoriem.

- Pacientiem ar koronāro sirds slimību jāturpina specifiska koronārās asinsrites nepietiekamības ārstēšana. Ja atkārtoti rodas vai pastiprinās stenokardija, Xatral SR lietošana jāpārtrauc.

- Tāpat kā citu alfa-1 receptoru blokatoru gadījumā, alfuzosīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar akūtu sirds mazspēju.

- Pacientiem ar iedzimtu pagarinātu QTc intervālu, pacientiem, kuriem konstatēta iegūta QTc intervāla pagarināšanās vai kuri lieto zāles, kas pagarina QTc intervālu, jāievēro piesardzība un pirms alfuzosīna terapijas un tā lietošanas laikā jānovērtē veselības stāvoklis.

- Alfuzosīns, tāpat kā citi alfa adrenerģisko receptoru antagonisti, ir saistīts ar priapismu (noturīga, sāpīga dzimumlocekļa erekcija, kas nav saistīta ar seksuālo aktivitāti). Tā kā šis stāvoklis var izraisīt paliekošu impotenci, ja vien netiek veikta pienācīga ārstēšana, pacienti jāinformē par šī stāvokļa nopietnību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

- Jāizvairās no vienlaicīgas alfuzozīna un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, itrakonazola, ketokonazola, proteāzes inhibitoru, klaritromicīna, telitromicīna un nefazodona) lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.5). Alfuzozīnu nedrīkst lietot kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri, kā zināms, palielina QTc intervālu (piemēram, itrakonazolu un klaritromicīnu), un, uzsākot ārstēšanu ar šādām zālēm, ieteicams īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu ar alfuzozīnu.

- Dažiem pacientiem, kuri lietoja vai bija lietojuši kādu alfa-1 blokatoru, novērots intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms (IKVS) kataraktas ķirurģiskas operācijas laikā. Lai gan šī traucējuma rašanās risks, lietojot Xatral SR, ir ļoti zems, acu ķirurgs jāinformē pirms kataraktas operācijas par alfa-1 blokatoru pašreizēju vai agrāku lietošanu, jo IKVS var pastiprināt ar procedūru saistītas komplikācijas. Oftalmologiem jābūt sagatavotiem iespējamai operācijas tehnikas maiņai.

- Pacienti jābrīdina, ka tablete jānorij vesela, nesasmalcinātā veidā. Jebkāds cits lietošanas veids, tāds kā drupināšana, sasmalcināšana, košļāšana, rīvēšana vai saberšana pulverī ir aizliegta. Šāda rīcība var izraisīt neatbilstošu zāļu atbrīvošanos un uzsūkšanos, un līdz ar to iespējamas agrīnas blakusparādības.

- Xatral SR satur hidrogenētu rīcineļļu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem farmakodinamiska vai farmakokinētiska mijiedarbība netika novērota starp alfuzosīnu un šādām zālēm: varfarīnu, digoksīnu, hidrohlortiazīdu un atenololu.

Vispārējās narkozes līdzekļu lietošana ar alfuzosīnu ārstētiem pacientiem var izraisīt asinsspiediena nestabilitāti. Šo zāļu lietošanu būtu ieteicams pārtraukt 24 stundas pirms ķirurģiskas manipulācijas (operācijas).

Kombinācijas, kuru lietošana ir kontrindicēta:
- alfa-1 receptoru blokatori (skatīt 4.3. apakšpunktu);

Kombinācijas, kuru lietošana nav ieteicama:
- spēcīgi CYP3A4 inhibitori, tādi kā itrakonazols, ketokonazols, proteāzes inhibitori, klaritromicīns, telitromicīns un nefazodons, jo paaugstinās alfuzosīna līmenis asinīs (skatīt4.4. apakšpunktu).

Kombinācijas, kuras jālieto uzmanīgi:
- antihipertensīvie līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- nitrāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ketokonazols. Lietojot atkārtoti 200 mg ketokonazola dienā 7 dienas, 2,1 reizes palielinājās reizi dienā pēc ēšanas lietota 10 mg alfuzosīna C_{max} un 2,5 reizes palielinājas iedarbība. Citi raksturlielumi, piemēram, t_{max} un $t_{l/2}$ nemainījās.
Lietojot ketokonazolu atkārtoti pa 400 mg dienā, alfuzosīna C_{max} un $AUC_{(last)}$ palielinājās attiecīgi 2,3 reizes un 3,2 reizes (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Skatīt arī 4.4. apakšpunktu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Nav piemērojams.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dati par ietekmi uz transportlīdzekļu vadīšanas spēju nav pieejami.
Var rasties blakusparādības, tādas kā vertigo, reibonis un nespēks, īpaši ārstēšanas sākumā. Tas jāņem vērā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības sagrupētas saskaņā ar MedDRA terminoloģiju pēc to orgānu sistēmas klases un biežuma: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); ļoti reti (<1/10 000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- **Nervu sistēmas traucējumi**

Bieži: ģībonis/reibonis, galvassāpes.
Retāk: vertigo, sinkope.

- **Sirds funkcijas traucējumi**

Retāk: tahikardija.
Ļoti reti: stenokardija pacientiem ar iepriekšēju koronāro artēriju slimību (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Nav zināmi: priekškambaru fibrilācija.

- **Asinsvadu sistēmas traucējumi**

Retāk: hipotensija (ortostatiska) (skatīt 4.5. apakšpunktu), pietvīkums.

- **Acu bojājumi**

Nav zināmi: intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības**

Retāk: rinīts.

- **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**

Bieži: slikta dūša, sāpes vēderā.
Retāk: caureja, vemšana.

- **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi**

Nav zināmi: hepatocelulārs bojājums, holestātiska aknu slimība.

- **Ādas un zemādas audu bojājumi**

Retāk: izsitumi, nieze.
Ļoti reti: nātrene, angioedēma.

- **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā**

Bieži: astēnija.
Retāk: karstuma viļņi, tūska, sāpes krūtīs.

- **Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības**

Nav zināmi: priapisms.

- **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi**

Nav zināmi: neitropēnija, trombocitopēnija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāhospitalizē guļus stāvoklī un jāveic tradicionāla hipotensijas ārstēšana, piemēram, ar šķīduma aizstāšanu un vazopresoriem līdzekļiem. Piemērots antidots ir vazokonstriktors, kas darbojas tieši uz asinsvadu muskuļu šķiedrām. Alfuzosīns stipri saistās ar proteīniem, tādēļ dialīzes veikšana nevar būt efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles labdabīgas prostatas hipertrofijas ārstēšanai,
ATĶ kods: G04CA01

Alfuzosīns ir racēmisks maisījums, perorāls hinazolīna atvasinājums, kas selektīvi bloķē postsinaptiskos alfa-1 adrenoreceptorus. *In vitro* farmakoloģiskos pētījumos pierādīta alfuzosīna selektivitāte pret alfa-1 receptoriem urīnpūšļa trijstūrī, urīnizvadkanālā un prostatā. Labdabīgas prostatas hiperplāzijas klīniskas izpausmes nav saistītas tikai ar prostatas izmēru, bet arī ar simpatomimētisko nervu impulsu, kas, stimulējot postsinaptiskos alfa-1 adrenoreceptorus, palielina apakšējo urīnceļu gludās muskulatūras saspringumu. Alfuzosīna terapijas laikā gludā muskulatūra atslābinās, un tādējādi uzlabojas urīna plūsma.

Klīniski selektīvā ietekme uz urīnceļiem pierādīta, pateicoties klīniskai efektivitātei un labai lietošanas drošībai vīriešiem, kuri ārstēti ar alfuzosīnu, arī gados veciem pacientiem un cilvēkiem ar hipertensiju.

Cilvēkam alfuzosīns uzlabo urīna izvadīšanu, mazinot urīnizvadkanālā tonusu un pretestību izplūdei no urīnpūšļa un uzlabojot urīnpūšļa iztukšošanos.

Ar placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar LPH alfuzosīns:
- būtiski palielināja maksimālo plūsmas ātrumu (Q_{max}) pacientiem, kuriem Q_{max} ir mazāks par 15 ml/s, - vidēji par 30 %. Šo uzlabošanos novēroja jau pēc pirmās devas ieņemšanas;
- būtiski mazināja detrusora muskuļa spiedienu un palielināja tilpumu, kas radīja stipru vajadzību urinēt;
- būtiski mazināja atlieku urīna tilpumu.

Turklāt pierādīts, ka 10 mg alfuzosīna reizi dienā ietekme uz maksimālo plūsmas ātrumu un ierobežotā ietekme uz asinsspiedienu ir saistīta ar tā farmakokinētiskām īpašībām. Turklāt ietekme uz maksimālo plūsmas ātrumu saglabājas līdz 24 stundām ilgi pēc zāļu lietošanas.
Skaidri pierādīts, ka šī urodinamiskā iedarbība mazina apakšējo urīnceļu simptomus (AUCS), t. i., pildīšanās (kairinājuma), kā arī urinēšanas (obstruktīvos) simptomus. Ar alfuzosīnu ārstētiem pacientiem akūtu urīna retenci (AUR) novēroja retāk nekā neārstētiem pacientiem. Turklāt alfuzosīns būtiski uzlaboja veiksmīgas spontānas urinēšanas biežumu pēc katetra izņemšanas personām ar pirmreizēju AUR (kas saistīta ar LPH), salīdzinot ar placebo, mazināja operācijas nepieciešamību AUR recidīva gadījumā no 3-6 mēnešiem.

Pediatriskā populācija
Xatral SR nav indicēts lietošanai pediatriskā populācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Alfuzosīna hidrohlorīda efektivitāte netika pierādīta divos pētījumos, kas veikti ar 197 pacientiem vecumā no 2 līdz 16 gadiem, kam neiroloģisku iemeslu dēļ ir paaugstināts m. detrusor noplūdes punkta spiediens (leak point pressure - LPP≥ 40 cm H_2O). Pacientus ārstēja ar alfuzosīna hidrohlorīdu pa 0,1 mg/kg dienā vai pa 0,2 mg/kg dienā, izmantojot pielāgotas pediatriskās zāļu formas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfuzosīns
Lietojot zāles ar ātru darbību (2,5 mg), absolūtā biopieejamība ir 64 %.

Terapeitiskas devas robežās alfuzosīnam raksturīga lineāra farmakokinētika. Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 90 % alfuzosīna hidrohlorīda. Alfuzosīns tiek eliminēts metabolizējoties, nieru ekskrēcijas veidā un, iespējams, ar žulti. Pēc plašas metabolizēšanās aknās, lielākā daļa metabolītu izdalās ar izkārnījumiem (75-91 %). Nav zināms, kura enzīmu sistēma piedalās alfuzosīna metabolismā. Nevienam no metabolītiem nepiemīt farmakoloģiska aktivitāte. Pacientiem ar smagu aknu mazspēju paildzinās eliminācijas pusperiods. Novēro C_{max} palielināšanos par divām reizēm un trīskāršu AUC palielināšanos. Palielinās arī bioloģiskā pieejamība, salīdzinot ar to, kādu novēro veseliem brīvprātīgiem.

Ilgstošās darbības tabletes pa 10 mg
Pusmūža veseliem brīvprātīgajiem relatīvā bioloģiskā pieejamība vidēji ir 104,4 %,

salīdzinot ar ātras darbības zālēm (2,5 mg trīsreiz dienā). Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 9 stundas pēc zāļu lietošanas, salīdzinot ar 1,0 stundu, lietojot ātras darbības zāles. Šķietamais eliminācijas pusperiods ir 9,1 stundas.
Pētījumos pierādīts, ka, lietojot zāles pēc ēšanas, farmakokinētiskās īpašības nemainās.
Lietojot pēc ēšanas, vidējās C_{max} un C_{min} vērtības ir attiecīgi 13,6 (SN = 5,6) un 3,1 (SN = 1,6) ng/ml. Vidējais AUCO-24 ir 194 (SN = 75) ng /h/ml. Koncentrācijas plato novēro no 3. līdz 14. stundai, kad koncentrācija 11 stundas pārsniedz 8,1 ng/ml (C_{vid}).
Salīdzinot ar veseliem pusmūža brīvprātīgajiem, gados veciem cilvēkiem farmakokinētiskie raksturlielumi (C_{max} un AUC) nav palielināti.
Salīdzinot ar cilvēkiem, kuriem nieru darbība ir normāla, pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vidējās C_{max} un AUC vērtības ir mēreni palielinātas bez šķietamā eliminācijas pusperioda pārmaiņām. Šīs farmakokinētisko īpašību pārmaiņas nav klīniski nozīmīgas pacientiem ar kreatinīna klīrensu > 30 ml/min.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Klīniski nozīmīgu datu nav.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Etilceluloze, hidrogenēta rīcineļļa, hipromeloze, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, mikrokristāliska celuloze, koloidāls hidratēts silīcija dioksīds, mannīts (E421), povidons.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar ilgstošās darbības tabletēm PVH/alumīnija blisterī.
Iepakojuma lielums: 10, 30 vai 90 ilgstošās darbības tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

Reģ. Nr.: 99-0702

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 06. oktobris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 21. decembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

07/2023

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Latvijas Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnē www.zva.gov.lv.