

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZORATRAL® XR

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο ZORATRAL® XR παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 10 mg υδροχλωρικής αλφουζοσίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη για βραχυχρόνια περίοδο, όταν η εγχείρηση για διάφορους λόγους πρέπει να καθυστερήσει.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Από του στόματος

Δοσολογία: Η δοσολογία εξατομικεύεται βάσει των αναγκών εκάστου ασθενούς.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 10mg ημερησίως μετά το γεύμα.

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην αλφουζοσίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ορθοστατική υπόταση.
- Συνδυασμός με άλλους άλφα₁-αποκλειστές.
- Ηπατική ανεπάρκεια.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ($CL_{cr} < 30 \text{ml/min}$).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Όπως συμβαίνει και με όλους τους άλφα₁-αποκλειστές, σε ορισμένα άτομα, ιδιαίτερα στους ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αντιυπερτασικά φάρμακα, μπορεί να αναπτυχθεί λίγες ώρες μετά τη χορήγηση ορθοστατική υπόταση με ή χωρίς συμπτώματα (ζάλη, κόπωση, εφίδρωση). Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο ασθενής θα πρέπει να ξαπλώνει μέχρι να εξαλειφθούν εντελώς τα συμπτώματα. Οι παρενέργειες αυτές είναι συνήθως παροδικές, εμφανίζονται κατά την έναρξη της θεραπείας και δεν εμποδίζουν συνήθως τη συνέχιση της θεραπείας. Ο ασθενής θα πρέπει να

προειδοποιείται για την ενδεχόμενη εμφάνιση τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών. Χρειάζεται προσοχή η χορήγηση αλφουζοσίνης σε ασθενείς με συμπτωματική ορθοστατική υπόταση. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στους ηλικιωμένους. Θα πρέπει να παρακολουθείται συχνά η αρτηριακή πίεση, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται η λήψη δισκίων αλφουζοσίνης 2,5mg ή 5mg.

Προφυλάξεις

Πριν από την έναρξη της αγωγής πρέπει να αποκλείεται η περίπτωση της κακοήθειας (εξέταση από το ορθό και προσδιορισμός PSA).

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν η αλφουζοσίνη χορηγείται σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν έντονη υποτασική ανταπόκριση με κάποιον άλλο άλφα₁ – αποκλειστή.

Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η ειδική αγωγή για τη στεφανιαία ανεπάρκεια θα πρέπει να συνεχίζεται. Εάν η στηθάγχη επανεμφανίζεται ή επιδεινώνεται, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της αλφουζοσίνης.

Κάποιοι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση για καταρράκτη, οι οποίοι ήταν σε αγωγή ή έλαβαν προηγουμένως άλφα₁-αποκλειστές παρουσίασαν το σύνδρομο διεγχειρητικής ασταθούς/χαλαρής ίριδας [Intraoperative Floppy Iris Syndrome - IFIS, μία παραλλαγή του συνδρόμου μικρής κόρης (small pupil syndrome)]. Αν και ο κίνδυνος αυτής της παρενέργειας με την αλφουζοσίνη φαίνεται πολύ μικρός, οι χειρουργοί – οφθαλμίατροι πρέπει να πληροφορούνται, πριν την εγχείρηση για καταρράκτη, για τρέχουσα ή προηγούμενη αγωγή με άλφα₁-αποκλειστές, επειδή το IFIS μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών κατά την εγχείρηση. Οι οφθαλμίατροι πρέπει να είναι προετοιμασμένοι για πιθανές τροποποιήσεις στην χειρουργική τους τεχνική.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Κάθε άλλος τρόπος χορήγησης όπως σπάσιμο, μάσημα, άλεσμα ή θρυμματισμός σε σκόνη δεν επιτρέπεται. Οι ενέργειες αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε ακατάλληλη αποδέσμευση και απορρόφηση του φαρμάκου και επομένως πιθανές πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.4 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

- Αποκλειστές άλφα₁ – υποδοχέων (βλέπε «Αντενδείξεις»).

Συνδυασμοί που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

- Αντιυπερτασικά φάρμακα (βλέπε «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- Νιτρώδη.
- Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 όπως η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη και η ριτοναβίρη εφόσον τα επίπεδα της αλφουζοσίνης στο αίμα αυξάνονται (βλέπε παράγραφο 5.2).
- Γενικά αναισθητικά: η χορήγηση γενικών αναισθητικών σε ασθενή που

ακολουθεί θεραπεία με ZORATRAL® XR μπορεί να οδηγήσει σε αστάθεια της πίεσης του αίματος.

Συνιστάται να διακόπτεται το φάρμακο 24 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση.

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοδυναμική ή φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της αλφουζοσίνης με βαρφαρίνη, διγοξίνη, υδροχλωροθειαζίδη και ατενολόλη.

4.5 Κύηση και γαλουχία

Λόγω της ένδειξής του δεν εφαρμόζεται στις περιπτώσεις αυτές.

4.6 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης οχημάτων. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως είναι ο ίλιγγος, η ζάλη και η αδυναμία μπορεί να εμφανιστούν, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την οδήγηση οχημάτων και το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η παρακάτω κατάταξη (CIOMS) της συχνότητας εμφάνισης χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται: Πολύ συχνές $\geq 10\%$, Συχνές ≥ 1 & $< 10\%$, Όχι συχνές $\geq 0,1$ & $< 1\%$, Σπάνιες $\geq 0,01$ & $< 0,1\%$, Πολύ σπάνιες $< 0,01\%$, μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ΚΝΣ και ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: λιποθυμία/ζάλη, αίσθημα κακουχίας, κεφαλαλγία.

Όχι συχνές: ίλιγγος, υπνηλία

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, υπόταση (ορθοστατική), συγκοπή.

Πολύ σπάνιες: στηθάγχη σε ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο (βλ. παράγραφο 4.4).

Οφθαλμικές διαταραχές

Μη γνωστές: σύνδρομο διεγχειρητικής ασταθούς / χαλαρής ίριδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος

Όχι συχνές: ρινίτιδα, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: ναυτία, κοιλιακό άλγος

Όχι συχνές: διάρροια, ξηροστομία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μη γνωστές: ηπατοκυτταρική βλάβη, χολοστατική νόσος του ήπατος.

Διαταραχές δέρματος και εξαρτημάτων

Όχι συχνές: εξάνθημα, κνησμός

Πολύ σπάνιες: κνίδωση, αγγειοοίδημα

Σώμα ως σύνολο

Συχνές: εξασθένιση

Όχι συχνές: εξάψεις, ερύθημα, οίδημα, θωρακικό άλγος

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Μη γνωστές: πριαπισμός

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί κανένα περιστατικό υπερδοσολογίας. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε περιστατικά με καρδιακές ή εγκεφαλικές επιπλοκές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας το περιστατικό πρέπει να αντιμετωπισθεί σε νοσοκομειακό περιβάλλον (γαστρική πλύση, αγγειοσύσπαση). Ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε ύπτια θέση και να ακολουθεί συμβατική θεραπεία για υπόταση.

Το πιο κατάλληλο αντίδοτο πιθανόν είναι ένα αγγειοσυσπαστικό φάρμακο που δρα κατευθείαν στις αγγειακές μυϊκές ίνες. Η αλφουζοσίνη δεν απομακρύνεται εύκολα με αιμοδιύλιση λόγω της μεγάλης σύνδεσής της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Σε περίπτωση γαστρικής πλύσης πρέπει να χορηγείται ενεργός άνθρακας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC : G04CA01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η αλφουζοσίνη είναι ένα δραστικό από του στόματος παράγωγο της κιναζολίνης. Είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των μετασυναπτικών α_1 -αδρενεργικών υποδοχέων. *In vitro* φαρμακολογικές μελέτες έχουν αποδείξει την εκλεκτικότητα της αλφουζοσίνης για τους α_1 -υποδοχείς που βρίσκονται στο τρίγωνο ουροδόχου κύστης, ουρήθρας και προστάτη.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της Καλοήθους Υπερπλασίας του Προστάτη σχετίζονται με υποकुστική απόφραξη, ο μηχανισμός της οποίας περιλαμβάνει τόσο ανατομικούς (στατικούς) όσο και λειτουργικούς (δυναμικούς) παράγοντες. Η λειτουργική επίδραση της απόφραξης προκύπτει από την τάση του προστατικού λείου μυός, η οποία ελέγχεται από τους α_1 -αδρενεργικούς υποδοχείς: η ενεργοποίηση των α_1 -αδρενεργικών υποδοχέων διεγείρει τη σύσπαση του λείου μυός, αυξάνοντας επομένως τον τόνο του προστάτη, της προστατικής κάψας, της προστατικής ουρήθρας και της βάσης της ουροδόχου κύστης, και, κατά συνέπεια, μειώνοντας την ουρηθρική πίεση και την αντίσταση, την απόφραξη της εκροής και ενδεχομένως την πιθανή αστάθεια της ουροδόχου κύστης.

Οι άλφα-αποκλειστές μειώνουν την υποकुστική απόφραξη μέσω άμεσης δράσης στον προστατευτικό λείο μυ.

In vivo, μελέτες με ζώα έχουν δείξει ότι η αλφουζοσίνη μειώνει την ουρηθρική πίεση και επομένως, την αντίσταση στη ροή των ούρων κατά τη διάρκεια της διούρησης. Επιπλέον, η αλφουζοσίνη αναστέλλει την αύξηση του τόνου της ουρήθρας πιο γρήγορα από αυτήν του αγγειακού μυός και εμφανίζει λειτουργική

ουροεκλεκτικότητα σε μη αναισθητοποιημένους νορμοτασικούς αρουραίους μειώνοντας την ουρηθρική πίεση σε δόσεις που δεν επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση.

Στον άνθρωπο, η αλφουζοσίνη βελτιώνει τις παραμέτρους κένωσης μειώνοντας τον ουρηθρικό τόνο και την αντίσταση στο έσω στόμιο της ουρήθρας και διευκολύνει την κένωση της ουροδόχου κύστης.

Σε ελεγχόμενες με placebo μελέτες σε ασθενείς με ΚΥΠ, βρέθηκε ότι η αλφουζοσίνη:

- αυξάνει σημαντικά το μέσο μέγιστο ρυθμό ροής (Q_{\max}) σε ασθενείς με $Q_{\max} \leq 15$ ml/sec κατά 30%. Η βελτίωση αυτή παρατηρείται από την πρώτη δόση,
- μειώνει σημαντικά την πίεση του εξωστήρα μυός και αυξάνει τον όγκο παράγοντας μια ισχυρή επιθυμία κένωσης,
- μειώνει σημαντικά τον υπολειμματικό όγκο των ούρων.

Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα της αλφουζοσίνης 10mg OD στο μέσο μέγιστο ρυθμό ροής καθώς και η περιορισμένη επίδρασή της στην πίεση του αίματος, αποδεικνύεται ότι σχετίζονται με το φαρμακοκινητικό προφίλ της αλφουζοσίνης. Επιπρόσθετα, η δράση της στο μέσο μέγιστο ρυθμό ροής διατηρείται για 24 ώρες μετά τη λήψη.

Οι ευνοϊκές αυτές ουροδυναμικές επιδράσεις οδηγούν σε βελτίωση των συμπτωμάτων της κατώτερης ουροποιητικής οδού, δηλ., συμπτώματα πλήρωσης (ερεθιστικά) καθώς και κένωσης (αποφρακτικά), η οποία καταδείχθηκε καθαρά.

Η συχνότητα εμφάνισης οξείας επίσχεσης ούρων σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με αλφουζοσίνη ήταν χαμηλότερης συχνότητας απ' ό,τι στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν αγωγή.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης:

- Η μέση τιμή της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας σε μεσήλικες ασθενείς είναι 104,4% έναντι αυτής της μορφής άμεσης αποδέσμευσης (2,5 mg tid) και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται 9 ώρες μετά τη χορήγηση, συγκριτικά με τη 1 ώρα για τη μορφή άμεσης αποδέσμευσης.
- Ο φαινόμενος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης είναι 9,1 ώρες.
- Μελέτες έχουν δείξει ότι τα ιδανικά φαρμακοκινητικά προφίλ επιτυγχάνονται όταν το προϊόν χορηγείται μετά από γεύμα. Σε μεταγευματική χορήγηση η μέση τιμή της C_{\max} είναι 13,6 (SD= 5,6) ng/ml και της C_{trough} 3,1(SD= 1,6) ng/ml. Η μέση AUC_{0-24} είναι 194 (SD= 75) ng.h/ml. Η σταθεροποίηση της συγκέντρωσης παρατηρείται από την 3^η έως την 14^η ώρα, με συγκεντρώσεις άνω των 8,1 ng/ml (C_{av}), και για 11 ώρες.
- Συγκρινόμενες με υγιείς μεσήλικες εθελοντές, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι (C_{\max} και AUC) δεν αυξάνονται στους ηλικιωμένους ασθενείς.
- Συγκρινόμενες με άτομα που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι μέσες τιμές C_{\max} και AUC παρουσιάζουν μια μέτρια αύξηση στους ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, χωρίς να υπάρχει τροποποίηση του φαινομένου χρόνου ημιζωής της απομάκρυνσης. Η αλλαγή αυτή του φαρμακοκινητικού προφίλ δεν θεωρείται κλινικώς σημαντική. Για το λόγο αυτό, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

Αλφουζοσίνη:

- Ο βαθμός δέσμευσης της αλφουζοσίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 90%. Η αλφουζοσίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ, με μόνο το 11% της αρχικής ένωσης να απεκκρίνεται ως αμετάβλητο προϊόν στα ούρα. Η πλειοψηφία των μεταβολιτών (οι οποίοι είναι αδρανείς) απεκκρίνονται με τα κόπρανα (75 – 91%).
- Το φαρμακοκινητικό προφίλ της αλφουζοσίνης δεν επηρεάζεται από την χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.
- Μεταβολικές αλληλεπιδράσεις: Το CYP3A4 είναι η κύρια ισομορφή του ηπατικού ενζύμου που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της αλφουζοσίνης. Η κετοκοναζόλη είναι ένας, ισχυρής δραστηριότητας, αναστολέας του CYP3A4. Επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις των 200 mg κετοκοναζόλης, για διάστημα 7 ημερών οδήγησε σε αύξηση της C_{max} (της τάξης του 2,11) και της AUC_{last} (της τάξης του 2,46) της αλφουζοσίνης 10mg OD σε μεταγευματική κατάσταση. Άλλες παράμετροι όπως η t_{max} και $t_{1/2}$ δεν μεταβλήθηκαν. Η επαναλαμβανόμενη για 8 ημέρες χορήγηση 400 mg κετοκοναζόλης ημερησίως προκάλεσε αύξηση της C_{max} της αλφουζοσίνης της τάξης του 2,3 και της AUC_{last} και της AUC της τάξης του 3,2 και του 3,0 αντίστοιχα (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν επιπλέον στοιχεία κλινικής σημασίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Έκδοχα Πυρήνας: Hypromellose, hydrogenated vegetable oil, calcium hydrogen phosphate dihydrate, povidone, silicon dioxide colloidal, magnesium stearate.

Έκδοχα Επικάλυψη: Hypromellose, propylene glycol, titanium dioxide (E171).

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος.

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε κυψελίδες (blisters) PVC/Al που περιέχονται σε κουτί από χαρτόνι των 30 δισκίων (3 blisters x 10 δισκία) μαζί με την οδηγία χρήσεως. Κουτιά των 30 δισκίων είναι διαθέσιμα.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμός

Συμβουλευθείτε το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση.

Μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν μετά το πέρας της ημερομηνίας που αναγράφεται στην εξωτερική συσκευασία.

Φυλάξτε το μακριά από τα παιδιά.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.

ΠΑΣΤΕΡ 6, ΑΜΠΕΛΟΚΗΠΟΙ

Τ.Κ.: 115 21 / ΤΗΛ.: 2106413160

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

56022/9-8-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

9-8-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ