

ALFUZOSINEHYDROCHLORIDE 2,5 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 juni 2020
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alfuzosinehydrochloride 2,5 mg PCH, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg alfuzosinehydrochloride.
Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat (78,75 mg).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet
Alfuzosinehydrochloride 2,5 mg PCH filmomhulde tabletten zijn witte, ronde, licht convexe tabletten met de inscriptie "LFN" op de ene kant en "2.5" op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de functionele symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alfuzosinehydrochloride 2,5 mg PCH filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt. De eerste dosis moet vlak voor het naar bed gaan worden ingenomen.

Volwassenen

De gebruikelijke dosering is driemaal daags één tablet. De dosering kan worden verhoogd tot een maximum van 4 tabletten (10 mg) per dag, afhankelijk van de klinische respons.

Ouderen en patiënten die behandeld zijn voor verhoogde bloeddruk

Bij het voorschrijven van alfuzosine bij oudere patiënten (ouder dan 65 jaar) en patiënten die behandeld zijn voor verhoogde bloeddruk moet, uit gebruikelijke voorzorg, de aanvangsdosis 1 tablet 's morgens en 1 tablet 's avonds zijn.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van alfuzosine is niet aangetoond bij kinderen van 2 tot 16 jaar (zie rubriek 5.1). Daarom is alfuzosine niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen.

ALFUZOSINEHYDROCHLORIDE 2,5 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 juni 2020
Bladzijde : 2

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de aanbevolen aanvangsdosering alfuzosinehydrochloride uit voorzorg tweemaal daags 2,5 mg, overeenkomstig de klinische respons.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is de aanbevolen aanvangsdosis een enkelvoudige dosis alfuzosinehydrochloride 2,5 mg per dag. Deze dosering mag verhoogd worden tot tweemaal daags 2,5 mg overeenkomstig de klinische respons.

Alfuzosinehydrochloride 2,5 mg PCH filmomhulde tabletten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de actieve stof, andere quinazolines (bv. terazosine, doxazosine) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Orthostatische hypotensie in de anamnese.

Combinatie met andere α_1 -blokkers en/of dopamine receptor agonisten.

Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alfuzosine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan oudere patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie of uitgesproken hypotensie, patiënten die geneesmiddelen tegen hypertensie of nitraten krijgen toegediend. Bij sommige patiënten kan een lage bloeddruk ontstaan. De bloeddruk moet worden gecontroleerd bij de start van de behandeling.

In gevallen van posturale hypotensie moet de patiënt in liggende of zittende positie blijven totdat de symptomen zijn verdwenen. Bij sommige patiënten kan posturale hypotensie enkele uren na inname ontstaan met of zonder symptomen (duizeligheid, vermoeidheid en zweten). Deze effecten zijn voorbijgaand, komen voor bij de start van de behandeling en zorgen er vaak voor dat de behandeling niet wordt voortgezet.

Post marketing is een uitgesproken daling van de bloeddruk gemeld bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren (zoals onderliggende hartziekten en/of gelijktijdige behandeling met anti-hypertensieve medicatie). Het risico op het ontwikkelen van hypotensie en aanverwante bijwerkingen kan groter zijn bij oudere patiënten (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van alfuzosine aan ouderen. De patiënt dient te worden gewaarschuwd voor het mogelijk optreden van dergelijke bijwerkingen.

Alfuzosine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten waarbij reeds een

ALFUZOSINEHYDROCHLORIDE 2,5 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 juni 2020
Bladzijde : 3

uitgesproken hypotensie is opgetreden bij gebruik van andere alfa₁-receptorblokkers.

Bij patiënten met een coronaire hartaandoening moet de specifieke behandeling voor hartfalen behouden blijven. Als angina pectoris voor komt of verergert moet de alfuzosinebehandeling worden gestopt.

Zoals bij alle alfa-blokkers dient alfuzosine met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met acute hartproblemen (inclusief hoge output hartfalen, hartfalen als gevolg van pulmonaire embolie of pericardiale effusie en bij patiënten met longoedeem als gevolg van mitralisstenose of tricuspidale stenose).

Patiënten met congenitaal QTc-verlenging, patiënten met een geschiedenis van verworven QTc-verlenging of die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze het QTc interval verlengen moeten voor en tijdens het gebruik van alfuzosine onderzocht worden.

Voordat een behandeling met alfuzosine wordt begonnen dient de patiënt te worden onderzocht om andere aandoeningen, die dezelfde verschijnselen als benigne prostaathyperplasie kunnen veroorzaken, uit te sluiten. Voor aanvang van en met regelmaat tijdens de behandeling, dient onderzoek met rectaal toucher en zonodig prostaat specifiek antigeen (PSA) plaats te vinden.

Tijdens operatieve behandeling van cataract is bij patiënten die tamsulosine gebruikten of kortgeleden hadden gebruikt het zogenoemde "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS, een variant van "small pupil syndrome") waargenomen. In enkele gevallen werd dit ook bij andere α₁-blokkers gerapporteerd, en een klasse-effect kan niet worden uitgesloten. Omdat IFIS kan leiden tot complicaties tijdens de staaroperatie, moet huidig of voormalig gebruik van α₁-blokkers aan de oogchirurg worden gemeld vóór de ingreep.

Alfuzosine dient niet te worden gebruikt door patiënten die lijden aan incontinentie als gevolg van een overvloed aan urine, anurie of verlengde nierinsufficiëntie.

Hulpstof(fen)

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

ALFUZOSINEHYDROCHLORIDE 2,5 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 juni 2020

Bladzijde : 4

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn

- Alfa-1-receptorblokkers en dopamine-receptor agonisten.

Combinaties waarbij voorzichtigheid is geboden

- Antihypertensiva (zie rubriek 4.4)
- Nitraatpreparaten (zie rubriek 4.4).
- Krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycine, erythromycine), omdat alfuzosine de bloedwaarden doet stijgen.

Toediening van anesthetica aan een patiënt die met alfuzosine behandeld wordt kan leiden tot ernstige hypotensie. Aanbevolen wordt om 24 uur voor de operatie te stoppen met de tabletten.

Bij gezonde vrijwilligers zijn *geen* farmacokinetische interacties waargenomen tussen alfuzosine en de volgende middelen: warfarine en digoxine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien het indicatiegebied is deze rubriek niet van toepassing.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect op de rijvaardigheid of het gebruik van machines. Bijwerkingen zoals vertigo, duizeligheid of asthenie kunnen zich met name aan het begin van de behandeling voordoen. Bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines dient hiermee rekening te worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen waarvan men denkt dat ze mogelijk betrekking kunnen hebben op de behandeling staan hieronder, per orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($> 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($> 1/1000$ tot $\leq 1/100$); zelden ($> 1/10.000$ tot $\leq 1/1000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Neutropenie
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Vaak</i>	zwakte/duizeligheid, hoofdpijn, vertigo
<i>Soms</i>	syncope, slaperigheid
Oogaandoeningen	
<i>Soms</i>	abnormaal zicht
<i>Niet bekend</i>	intraoperatieve floppy iris syndroom
Hartaandoeningen	

ALFUZOSINEHYDROCHLORIDE 2,5 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 juni 2020
Bladzijde : 5

<i>Soms</i>	tachycardie, palpitaties
<i>Zeer zelden</i>	angina pectoris bij patiënten met preëxistente coronaire bloedvataandoeningen
<i>Niet bekend</i>	atriale fibrillatie
Bloedvataandoeningen	
<i>Vaak</i>	hypotensie (posturaal)* (zie rubriek 4.4)
<i>Soms</i>	Blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Soms</i>	Rinitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Misselijkheid, buikpijn, diarree, droge mond
<i>Niet bekend</i>	Braken
Lever- en galaandoeningen	
<i>Zeer zelden</i>	Hepatotoxiciteit
<i>Niet bekend</i>	hepatocellulaire schade, cholestatische leveraandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Soms</i>	uitslag, pruritus
<i>Zeer zelden</i>	urticaria, angio-oedeem
Nier- en urinewegaandoeningen	
<i>Soms</i>	Incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Vaak</i>	asthenie, malaise
<i>Soms</i>	oedeem, pijn op de borst

* Initieel voornamelijk bij een te hoge dosering of als de behandeling wordt hervat na een korte onderbreking.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dient de patiënt opgenomen te worden in het ziekenhuis, in liggende houding gehouden te worden, terwijl een conventionele behandeling van hypotensie dient plaats te vinden. In geval van significante hypotensie, kan de juiste corrigerende behandeling een vasoconstrictor zijn die direct werkt op de vasculaire spiervezels.

Alfuzosine wordt niet gemakkelijk gedialyseerd als gevolg van de hoge eiwitbinding. Maagspoeling is

ALFUZOSINEHYDROCHLORIDE 2,5 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 juni 2020
Bladzijde : 6

mogelijk, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een laxans.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: alfa adrenoreceptor antagonist
ATC-Code: G04CA01

Alfuzosine is een oraal werkend quinazolinederivaat. Het is een selectief, perifeer werkende antagonist van postsynaptische alfa₁-receptoren.

In vitro farmacologisch onderzoek heeft de selectiviteit bevestigd van alfuzosine voor alfa₁-adrenoreceptoren in de prostaat, onder in de blaas en de prostaaturethra.

De klinische symptomen bij BPH worden in verband gebracht met infra vesicale obstructie, aangezet door zowel anatomische (statisch) als functionele (dynamisch) factoren. De functionele componenten van obstructie ontstaan door de spanning in de gladde spieren welke ontstaat door α-adrenoreceptoren. Activering van α₁-adrenonreceptoren stimuleert de samentrekking van de gladde spieren wat leidt tot vergroting van de spanning van de prostaat, het prostaatomhulsel, de prostaaturethra en de onderkant van de blaas met als gevolg verhoging van de weerstand met betrekking tot de urineflow. Dit op zijn beurt leidt tot obstructie van de flow en mogelijke blaasinstabiliteit.

Alfa-blokkades verlagen de infra vesicale obstructie door middel van een directe werking op de gladde spier van de prostaat.

In vivo hebben dierstudies aangetoond dat alfuzosine de urethrale druk verlaagd en hiermee de weerstand met betrekking tot de urineflow gedurende de urinelozing. Verder remt alfuzosine de hypertensische respons van de urethra sneller dan die van de vasculaire spieren. Het vertoont functionele uroselectiviteit bij ratten met een bewuste normale bloeddruk door verlaging van de urethrale druk bij doseringen die de bloeddruk niet beïnvloeden.

Bij mensen verbetert alfuzosine de urinelozing door verlaging van de urethrale spiertonus, waarbij de uitstroom uit de blaas minder weerstand ondervindt, zodat het legen van de blaas vergemakkelijkt wordt.

Bij placebogecontroleerd onderzoek van patiënten met BPH heeft alfuzosine de maximale urineflow (Q_{max}) bij patiënten met Q_{max} 15 ml/sec significant verhoogd met gemiddeld 30%. Deze verbetering werd vanaf de eerste dosering waargenomen, verlaagde significant de detrusordruk en verhoogde het volume, waardoor een sterke aandrang ontstond, waardoor het resterende urinevolume significant werd verminderd.

Deze urodynamische effecten leiden tot een verbetering van de 'Lower Urinary Tract Symptoms'

ALFUZOSINEHYDROCHLORIDE 2,5 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 juni 2020

Bladzijde : 7

(LUTS), nl. de vullingssymptomen (prikkelend) en de mictiesymptomen (obstructief).

Alfuzosine kan matige antihypertensieve effecten veroorzaken.

Kinderen

Alfuzosine is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen (zie rubriek 4.2).

Werkzaamheid van alfuzosinehydrochloride is niet aangetoond in twee studies met 197 patiënten tussen de 2 tot 16 jaar oud met een verhoogde detrusordruk ($LPP \geq 40$ cm H₂O) die van neurologische oorsprong is. Patiënten werden behandeld met alfuzosinehydrochloride 0,1 mg/kg/dag of 0,2 mg/kg/dag waarbij gewijzigde formuleringen voor kinderen werden gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alfuzosine wordt goed geabsorbeerd, de gemiddelde biologische beschikbaarheid bedraagt 64%. Maximale plasmaconcentraties worden in het algemeen bereikt in 0,5-6 uur. Binnen de therapeutische dosering is de kinetiek lineair. Het kinetisch profiel wordt gekenmerkt door grote interindividuele schommelingen in plasmaconcentraties. De halfwaardetijd is 3-5 uur. De plasma-eiwitbinding van alfuzosine is ongeveer 90%. Alfuzosine wordt gemetaboliseerd door de lever en voornamelijk uitgescheiden met urine en faeces. Geen van de bij de mens gevonden metabolieten heeft enige farmacodynamische werking. Het farmacokinetisch profiel wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig innemen van voedsel.

Absorptie

Bij patiënten boven de 75 jaar is de absorptie sneller en zijn de piekspiegels hoger. De biologische beschikbaarheid kan verhoogd zijn, terwijl bij sommige patiënten het verdelingsvolume is verlaagd. De eliminatiehalfwaardetijd blijft onveranderd.

Distributie

Bij nierinsufficiëntie wordt het verdelingsvolume en de metabole klaring van alfuzosine verhoogd door een toename van de vrije fractie. Chronische nierinsufficiëntie, zelfs ernstige (creatinineklaring tussen de 15 en 40 ml/minuut), wordt niet nadelig beïnvloed door alfuzosine.

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is tweevoudige verhoging van de C_{max} - waarden en een drievoudige verhoging van de AUC waargenomen. De biologische beschikbaarheid is verhoogd in vergelijking met die in gezonde vrijwilligers. Het farmacokinetisch profiel van alfuzosine wordt niet beïnvloed door chronische hartinsufficiëntie.

Biotransformatie

CYP3A4 is het belangrijkste leverenzym dat betrokken is bij het metabolisme van alfuzosine (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

ALFUZOSINEHYDROCHLORIDE 2,5 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 juni 2020
Bladzijde : 8

In vitro verlengt alfuzosine de duur van het actiepotentiaal en het QT interval bij een klinisch relevante concentratie.

Er zijn geen andere gegevens van therapeutische waarde.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Povidon (E1201)

Natriumzetmeelglycolaat

Microkristallijne cellulose (E460 i)

Magnesiumstearaat (E470b)

Tabletcoating:

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Lactosemonohydraat

Macrogol

Glycerol triacetaat (E1518).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten in blisterverpakking (PVC/PVDC-Alu) à 30, 50, 60, 90, 100 stuks en 50 tabletten in EAV.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

ALFUZOSINEHYDROCHLORIDE 2,5 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 juni 2020
Bladzijde : 9

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 31635

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 1 maart 2006
Datum van laatste hernieuwing: 7 maart 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 2 september 2020

0620.13v.EV