

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alfuzosine HCl Sandoz retard 10 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg alfuzosinehydrochloride.

Hulpstoffen

Elke tablet bevat 8 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte, ronde, niet-omhulde tabletten met afgeplatte randen en met een diameter van ongeveer 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige functionele symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De tablet met verlengde afgifte dient in z'n geheel met voldoende vloeistof te worden ingenomen.

Volwassenen

Eenmaal daags 1 tablet met verlengde afgifte van 10 mg. De eerste dosis moet genomen worden vóór het slapen. De tablet moet elke dag direct genomen worden na dezelfde maaltijd.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Zoals voor volwassenen.

Farmacokinetische en klinische veiligheidsstudies hebben aangetoond dat dosisvermindering meestal niet noodzakelijk is bij ouderen.

Verminderde nierfunctie

Milde tot matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min):
Dosisaanpassing is meestal niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min):

Alfuzosine HCl Sandoz retard 10 mg dient niet gegeven te worden aan patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, aangezien er geen klinische veiligheidsgegevens beschikbaar zijn voor deze patiëntengroep (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Alfuzosine, toegediend als tabletten met verlengde afgifte van 10 mg zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Preparaten met een lagere dosis alfuzosinehydrochloride kunnen mogelijk gebruikt worden bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie zoals beschreven in de overeenkomstige productinformatie.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van alfuzosine is niet aangetoond bij kinderen van 2 tot 16 jaar (zie rubriek 5.1). Daarom is alfuzosine niet geïndiceerd voor gebruik in de pediatrische populatie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere quinazolines (bijv. terazosine, doxazosine, prazosine) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen..
- Aandoeningen met orthostatische hypotensie.
- Leverinsufficiëntie.
- Combinatie met andere alfa-1-receptor blokkers.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alfuzosine HCl Sandoz retard 10 mg mag niet worden toegediend aan patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min), aangezien er voor deze patiëntengroep geen klinische gegevens over de veiligheid beschikbaar zijn.

Alfuzosine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die met antihypertensiva of met nitraten worden behandeld. De bloeddruk moet geregeld gecontroleerd worden, vooral aan het begin van de behandeling.

Bij sommige patiënten kan binnen enkele uren na toediening orthostatische hypotensie ontstaan, met of zonder symptomen (duizeligheid, vermoeidheid, transpireren). Dit effect is van voorbijgaande aard, treedt op aan het begin van de behandeling en noodzaakt meestal niet tot staken van de behandeling. De patiënt dient gewaarschuwd te worden dat deze symptomen mogelijk kunnen voorkomen. In dergelijke gevallen dient de patiënt te gaan liggen totdat de symptomen volledig verdwenen zijn.

Bij patiënten met bekende risico factoren (zoals onderliggende hartaandoeningen en/of gelijktijdig gebruik van bloeddruk verlagende middelen) is tijdens postmarketing surveillance een uitgesproken daling in de bloeddruk waargenomen.

Het risico van ontwikkeling van hypotensie en gerelateerde bijwerkingen kan groter zijn bij ouderen.

Voorzichtigheid is geboden als alfuzosine toegediend wordt aan patiënten die op andere alfa₁-receptorblokkers hebben gereageerd met een sterke hypotensie.

De behandeling dient geleidelijk gestart te worden bij patiënten die overgevoelig zijn voor andere alfa₁-receptorblokkers.

Alfuzosine dient, zoals alle alfa₁-receptorblokkers, met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met acuut hartfalen.

Bij hartpatiënten dient de behandeling van coronaire insufficiëntie voortgezet te worden, ermee rekening houdend dat gelijktijdige toediening van nitraten en alfuzosine het risico op hypotensie kan verhogen. Indien angina pectoris terugkeert of verergert dient de behandeling met alfuzosine gestaakt te worden.

Voor aanvang van de therapie met alfuzosine dient de patiënt onderzocht te worden om de aanwezigheid van andere aandoeningen die dezelfde symptomen veroorzaken als BPH, uit te sluiten.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om de tablet in zijn geheel in te nemen. Andere toedieningmethodes, zoals vernalen, verpoederen of kauwen van de tablet, dienen vermeden te worden. Een onjuiste toediening kan leiden tot een ongewenste afgifte en absorptie van de actieve stof, met een kans op snel optreden van bijwerkingen.

Het "Intra-operative Floppy Iris Syndrome" (IFIS, een variant van het kleine pupil syndroom) is waargenomen tijdens cataractchirurgie bij een aantal patiënten die behandeld werden of waren met alfa-1-blokkers. Hoewel het risico van dit evenement met alfuzosine zeer laag lijkt, dient gebruik, nu of in het verleden van alfa-1-blokkers kenbaar te worden gemaakt aan de oogchirurg vóór de cataract operatie, aangezien IFIS kan leiden tot een gecompliceerde werkwijze.

Patiënten met aangeboren QTc-verlenging, met verworven QTc-verlenging in de anamnese of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, moeten voor en tijdens de toediening van alfuzosine gecontroleerd worden.

Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn:

- alfa-1-receptor blokkers (zie rubriek 4.3).

Combinaties waar voorzichtigheid is geboden:

- alfuzosine bloedspiegels worden verhoogd door krachtige CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol en ritonavir
- antihypertensiva (zie rubriek 4.4)
- nitraten (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva of nitraten verhoogt het risico op hypotensie. Zie ook rubriek 4.4.

Toediening van algemene anaesthetica aan een patiënt die met alfuzosine wordt behandeld kan leiden tot bloeddruk instabiliteit.

In studies met gezonde vrijwilligers zijn geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties waargenomen tussen alfuzosine en de volgende actieve stoffen: warfarine, digoxine, hydrochloorthiazide en atenolol.

Ketoconazol: herhaaldelijke toediening van 200 mg dagelijks, gedurende 7 dagen leidt tot een verhoging van de C_{max} (factor 2,1) van alfuzosine 10 mg met verlengde afgifte.

Herhaaldelijke toediening van 400 mg dagelijks verhoogt de C_{max} van alfuzosine met een factor 2,3 en de $AUC_{(last)}$ met een factor 3,2.

Een toename (factor 2.5) van de blootstelling aan alfuzosine 10 mg met verlengde afgifte werd gezien wanneer ketoconazol werd toegediend onder gevoede condities (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien het indicatiegebied is deze rubriek niet van toepassing.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect op het besturen van voertuigen.

Bijwerkingen zoals vertigo, duizeligheid en asthenie kunnen zich voordoen, met name aan het begin van de behandeling. Bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines dient hiermee rekening te worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerking is duizeligheid, die optreedt bij ongeveer 5% van de behandelde patiënten.

Bijwerkingen waarvan wordt aangenomen dat zij in ieder geval mogelijk verband houden met de behandeling, staan hieronder gecategoriseerd naar orgaansysteem en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($> 1/100$, $< 1/10$), soms ($> 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: neutropenie, trombocytopenie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, flauwvallen/duizeligheid.

Soms: vertigo, slaperigheid.

Oogaandoeningen

Niet bekend: Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom (zie rubriek 4.4).

Hartaandoeningen

Soms: syncope (aanvankelijk vooral met een te hoge dosis of als de behandeling opnieuw wordt gestart na een korte onderbreking van de behandeling), orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4) (aanvankelijk vooral met een te hoge dosis of als de behandeling wordt weer begonnen na een korte onderbreking van de therapie), tachycardie.

Zeer zelden: Angina pectoris overwegend bij patiënten met bekende hart- en vaatziekten (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: atriumfibrilleren.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: rhinitis.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, buikpijn, slechte spijsvertering (dyspepsie).

Soms: diarree, droge mond, braken.

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: hepatocellulaire schade, cholestatische leverziekte.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: rash (urticaria, huiduitslag), pruritus.

Zeer zelden: angio-oedeem.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: priapisme.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie.

Soms: oedeem, pijn op de borst, opvliegers.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dient de patiënt opgenomen te worden in het ziekenhuis en in liggende houding gehouden te worden, terwijl een conventionele behandeling van hypotensie, zoals de toevoeging van vloeistoffen en bloeddruk verhogende geneesmiddelen, dient plaats te vinden. In geval van significante hypotensie, is de juiste behandeling een vasoconstrictor die rechtstreeks inwerkt op de spier vezels van de bloedvaten. Alfuzosine heeft een sterke eiwitbinding daardoor heeft de patiënt geen voordeel bij dialyse.

Maagspoeling is mogelijk, gevolgd door toediening van geactiveerde kool.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij benigne prostaathypertrofie, alfa-adrenoreceptor antagonist.

ATC-code: G04CA01

Werkingsmechanisme

Alfuzosine, een racemisch mengsel, is een oraal werkzaam quinazolinederivaat, dat de postsynaptische alfa-1-receptoren selectief blokkeert. *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat het middel selectief werkt op alfa-1-receptoren in de trigon van de urineblaas, de urethra en de prostaatklier. De klinische symptomen bij BPH zijn niet

alleen gerelateerd aan de afmeting van de prostaat, maar ook aan de sympathicomimetische zenuwimpulsen die door stimulering van de postsynaptische alfareceptoren de tonus van de gladde spieren van de lagere urinewegen verhogen. Door de behandeling met alfuzosine ontspannen deze gladde spieren zich, waardoor de urineflow verbetert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische bewijs voor de selectieve werking op de urinewegen is aangetoond door de klinische werkzaamheid en een goed veiligheidsprofiel bij mannen die met alfuzosine behandeld werden, inclusief ouderen en patiënten met hypertensie. Alfuzosine kan matig sterke antihypertensieve effecten veroorzaken.

Bij mannen verbetert alfuzosine de mictieparameters door verlaging van de tonus van de urethra en de weerstand van de uitstroomopening van de urineblaas, waardoor het ledigen van de blaas gemakkelijker wordt.

Bij patiënten die met alfuzosine werden behandeld werd een lagere frequentie van acute urineretentie waargenomen dan bij onbehandelde patiënten.

Bij placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met BPH had alfuzosine de volgende effecten:

- een significant verhoogde maximale urineflow (Q_{max}) bij patiënten met $Q_{max} < 15$ ml/sec met een gemiddelde van 30%. Deze verbetering werd waargenomen vanaf de eerste dosering;
- een significant verlaagde druk van de detrusor en een verhoogd volume, waardoor een sterke aandrang ontstond,
- een significant verlaagd urineresidu.

Deze urodynamische effecten leiden tot een verbetering van de symptomen van de lagere urinewegen (LUTS), d.w.z. symptomen betreffende de opslag (irriterend) en urinelozing (obstructief), wat duidelijk is aangetoond.

Pediatrische patiënten

Alfuzosine is niet geïndiceerd voor gebruik bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2). De werkzaamheid van alfuzosinehydrochloride werd niet aangetoond in de twee studies uitgevoerd bij 197 patiënten van 2 tot 16 jaar met een verhoogde detrusor lekpuntdruk ($LPP \geq 40$ cm H₂O) van neurologische oorsprong. Patiënten werden behandeld met alfuzosinehydrochloride 0,1 mg/kg/dag of 0,2 mg/kg/dag met behulp van aangepaste pediatrische formuleringen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alfuzosine heeft een lineaire farmacokinetiek in de therapeutische doseringsrange. Het kinetische profiel wordt gekenmerkt door grote interindividuele fluctuaties in de plasmaconcentratie.

Absorptie

De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid (AUC) van Alfuzosine HCl Sandoz retard 10 mg bedraagt 104% in vergelijking met tabletten met onmiddellijke afgifte bij gezonde vrijwilligers. Na toediening wordt de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) in 9 uur bereikt.

De eliminatie-halfwaardetijd is 9 uur.

Uit studies is gebleken dat constitente farmacokinetiek wordt verkregen indien het middel wordt toegediend na een maaltijd. Onder gevoede omstandigheden zijn de gemiddelde C_{max} en C_{min} waarden respectievelijk 14 (5,6) en 3 (1,6) ng/ml. De gemiddelde AUC_{0-24} is 194 (75) ng *u/ml.

Distributie

De binding aan plasmaproteïnen is ongeveer 90%. Het distributievolume van alfuzosine bij gezonde proefpersonen is 2,5 l/kg. Aangevoerd is dat het middel meer in de prostaat dan in het plasma gedistribueerd wordt.

Eliminatie

Het kinetische profiel wordt gekenmerkt door grote interindividuele fluctuaties (7-voud) in plasmaconcentraties tussen individuen. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van alfuzosine is ongeveer 5 uur (1-10 uur). Alfuzosine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever (diverse routes), de metabolieten worden via de nieren uitgescheiden en waarschijnlijk ook via de gal. 75-91% van een orale dosis wordt in de feces uitgescheiden; 35% onveranderd en de rest als metabolieten, wat aangeeft dat er enige excretie via de gal plaatsvindt. Ongeveer 10% van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Geen van de metabolieten heeft een farmacologische activiteit.

Verstoorde nier- of leverfunctie

Het distributievolume en de klaring nemen toe bij een verminderde nierfunctie, mogelijk als gevolg van een verminderde eiwitbinding. De halfwaardetijd verandert echter niet. Deze verandering in het farmacokinetische profiel wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Vanwege onvoldoende klinische gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient Alfuzosine HCl Sandoz retard 10 mg niet aan deze patiëntengroep te worden toegediend (zie rubriek 4.2 en 4.4). Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie is de halfwaardetijd verlengd. De maximale plasmaconcentratie is verdubbeld, en de biologische beschikbaarheid neemt toe in vergelijking met die bij jonge, gezonde proefpersonen. Alfuzosine HCl Sandoz retard 10 mg is gecontraïndiceerd bij leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Tabletten met onmiddellijke afgifte: De orale absorptie is sneller en de biologische beschikbaarheid (AUC) is hoger bij ouderen (>75 jaar) dan bij jongere patiënten.

Tabletten met verlengde afgifte: Vergeleken met gezonde vrijwilligers van middelbare leeftijd zijn de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en biologische beschikbaarheid (AUC) niet verhoogd bij oudere patiënten.

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) blijft onveranderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinisch onderzoek heeft aangetoond dat alfuzosine in klinisch relevante concentraties het plateau potentiaal vergroot en de duur van het actie potentiaal (ADP) en het QT-interval verlengt. Klinisch onderzoek liet echter zien dat alfuzosine in de praktijk niet gepaard gaat met een klinisch relevante verlenging van het QT-interval. Bovendien heeft uitgebreide post-marketingervaring met alfuzosine geen tekenen laten zien van torsade de pointes.

Uit de preklinische gegevens blijkt geen speciaal risico voor mensen op basis van conventioneel onderzoek naar de herhaalde-dosistoxiciteit, genotoxiciteit, mogelijke carcinogeniciteit en reproductietoxiciteit.

Gepubliceerd niet-klinisch onderzoek naar de cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie heeft aangetoond dat alfuzosine in klinisch relevante concentraties het plateaupotentiaal vergroot en de duur van het actiepotentiaal (Purkinje-vezels bij konijnen) en het QT-interval (geïsoleerd konijnenhart) verlengt. Een toename van de natriumstroom ($hNa_v1,5$) door alfuzosine zou het mechanisme van de veranderde elektrofysiologie van de hart kunnen zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Hypromellose
Povidon K25
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium doordrukstrips.

10, 20, 30, 50, 60, 60x1, 90, 100 en 180 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten hoeven in de handel gebracht te worden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alfuzosine HCl Sandoz retard 10 mg, tabletten met verlengde afgifte, is geregistreerd onder nummer: RVG 33134

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2006
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 4 juni 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 8 februari 2024