1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alfuzosine HCl Retard Viatris 10 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 10 mg alfuzosinehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:
Iedere tablet bevat 7,6 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte, ronde, schuingerande, niet-gecoate tablet met verlengde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige symptomen van benigne prostaat hyperplasie (BPH) inclusief adjuvante therapie bij urethrale katheterisatie voor acute urineretentie (AUR) in verband met BPH en behandeling na verwijdering van de katheter.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:
BPH: Eén 10 mg tablet met verlengde afgifte dagelijks in te nemen na de avondmaaltijd.

AUR: Eén 10 mg tablet dagelijks na een maaltijd in te nemen vanaf de eerste dag van katheterisatie en voortzetten na het verwijderen van de katheter tenzij er een recidief is van acute urineretentie of ziekte progressie.

Ouderen (boven 65 jaar) en patiënten met verminderde nierfunctie
Gebaseerd op farmacokinetische en klinische veiligheidsgegevens kunnen ouderen en patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥30 ml/min) worden behandeld met de gebruikelijke dosis. Vanwege het ontbreken van klinische veiligheidsgegevens mag alfuzosine niet worden toegediend aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml / min, zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie
Alfuzosine 10 mg tablet met verlengde afgifte is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3)..

Pediatrische populatie:
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.

Wijze van toediening
Oraal gebruik

De tablet met verlengde afgifte dient in zijn geheel met voldoende hoeveelheid vloeistof doorgeslikt te worden. Elke andere manier van toediening, zoals verpulveren, kauwen, malen of stampen tot poeder is niet toegestaan. Deze acties kunnen leiden tot ongewenste afgifte en absorptie van het geneesmiddel en daardoor mogelijke bijwerkingen tot gevolg hebben.

De tablet moet na de maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere quinazolines (bijvoorbeeld terazosine, doxazosine) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Orthostatische hypotensie in de anamnese.
- Leverinsufficiëntie.
- Combinatie met andere alfa$_1$-receptor blokkers.
- Gelijktijdige toediening van ritonavir alleen of in combinatie met ombitasvir/paritaprevir, lopinavir, nirmatrelvir. Aangezien ritonavir een sterkte remmer is van biotransformaties die tot stand komen via CYP3A4, kan gelijktijdige toediening van ritonavir leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine, wat kan leiden tot hypotensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met ernstige nierfunctiestoornis
Alfuzosine mag niet worden toegediend aan patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinine klaring < 30 ml/min) aangezien er geen klinische veiligheidsgegevens beschikbaar zijn voor deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Risico op hypertensie
Alfuzosine dient met voorzichtigheid gegeven te worden aan patiënten die behandeld worden met antihypertensiva of nitraten. De bloeddruk dient regelmatig gecontroleerd te worden, met name aan het begin van de behandeling (zie rubriek 4.5).

Bij sommige patiënten kan, binnen een aantal uren na toediening, posturale hypotensie ontstaan, met of zonder symptomen (duizeligheid, vermoeidheid, asthenie, zweten. (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen dient de patiënt te gaan liggen totdat de symptomen volledig zijn verdwenen.

Deze effecten zijn meestal tijdelijk. Ze ontstaan aan het begin van de behandeling en verhinderen het voortzetten van de behandeling normaal gesproken niet.

Een duidelijke daling van de bloeddruk is gemeld in post-marketing surveillance bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren (zoals een onderliggende hartziekten en / of gelijktijdige behandeling met anti-hypertensie medicatie). Het risico op het ontwikkelen van hypotensie en aanverwante bijwerkingen kan groter zijn bij oudere mensen. De patiënt dient gewaarschuwd te worden voor deze mogelijke verschijnselen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer alfuzosine toegediend wordt aan patiënten die op andere alfa$_1$-receptor blokkers met een uitgesproken bloeddrukdaling gereageerd hebben.

Bij hartpatiënten dient de behandeling van coronaire insufficiëntie voortgezet te worden. Alfuzosine moet gestopt worden wanneer angina pectoris terugkeert of verergert.
Gelijktijdige toediening van een bepaalde geneesmiddelen voor coronaire insufficiëntie zoals nitraten en alfuzosine kan het risico op hypotensie verhogen (zie rubriek 4.5).

Hartfalen
Zoals met alle alfa$_1$-blokkers dient alfuzosine met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met acuut hartfalen.

QTc verlenging
Patiënten met een aangeboren QTc verlenging, met een bekende QTc verlenging of die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die het QTc-interval verlengen, dienen voor en tijdens het gebruik van alfuzosine gecontroleerd te worden.

Cerebrale ischemie
Er bestaan een gevaar op cerebrale ischemische stoornissen bij patiënten met symptomatische en asymptomatische bestaande cerebrovasculaire stoornissen, omdat hypotensie kan ontstaan na alfuzosine toediening (zie 4.8).

Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor andere alfa1-receptor blokkers
De behandeling dient geleidelijk gestart te worden bij patiënten met overgevoeligheid voor andere alfa$_1$-blokkers

Gelijktijdig gebruik met andere sterke CYP3A4-remmers
Gelijktijdig gebruik van alfuzosine en sterke CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, ketoconazol, proteaseremmers, claritromycine, telithromycine en nefazodon) moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Alfuzosine mag niet gelijktijdig worden gebruikt met CYP3A4-remmers waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (bijvoorbeeld itraconazol en claritromycine). Een tijdelijke onderbreking van de behandeling met alfuzosine wordt aanbevolen als de behandeling met dergelijke geneesmiddelen wordt gestart.

Intraoperative Floppy Iris Syndrome
Het ‘Intraoperative Floppy Iris Syndrome’ (IFIS, een variant van het ‘small pupil syndrome’) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij sommige patiënten die met tamsulosine werden of waren behandeld. Er zijn ook enkele meldingen ontvangen met andere alfa$_1$-receptor blokkers waardoor de mogelijkheid van een klasse effect kan niet worden uitgesloten. Omdat IFIS kan leiden tot een toename van procedurele complicaties tijdens de cataractoperatie, dient huidig of vroeger gebruik van alfa-1-blokkers vóór de operatie aan de oogchirurg te worden gemeld.

Priapisme
Alfuzosine is net als andere alfa-adrenerge antagonisten geassocieerd met priapisme (langdurige pijnlijke erectie van de penis die geen verband houdt met seksuele activiteit; zie rubriek 4.8). Omdat deze aandoening kan leiden tot permanente impotentie wanneer dit niet goed behandeld wordt, dienen patiënten geadviseerd te worden om onmiddellijk hulp te zoeken wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt.

Lactose
Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Toediening van een algehele narcose aan een patiënt die behandeld wordt met alfuzosine kan leiden tot een instabiele bloeddruk. Het wordt aanbevolen om 24 uur voor een operatie te stoppen met de tabletten.

Er zijn geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties waargenomen in studies met gezonde vrijwilligers tussen alfuzosine en de volgende middelen: warfarine, digoxine, hydrochloorthiazide en atenolol.

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn:
- $Alfa_1$-receptor blokkers (zie rubriek 4.3).
- Ritonavir alleen of in combinatie met 'ombitasvir/paritaprevir, lopinavir en nirmatrelvir' (zie rubriek 4.3). Aangezien ritonavir een sterkte remmer is van biotransformaties die tot stand komen via CYP3A4, kan gelijktijdige toediening van ritonavir leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine, wat kan leiden tot hypotensie.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:
- Krachtige CYP3A4 inhibitoren zoals itraconazol, ketoconazol, protease inhibitoren, clarithromycine, telithromycine en nefazodon, aangezien alfuzosine bloedspiegels hierdoor kunnen worden verhoogd (zie rubriek 4.4).

Ketoconazol
Herhaalde dagelijkse doses van 200 mg ketoconazol voor een periode van 7 dagen, leidde tot een toename van 2,1 keer in de C_{max} en een toename van 2,5 keer in blootstelling aan alfuzosine 10 mg verlengde afgifte tabletten wanneer deze werden toegediend gedurende gevoede toestand. Andere parameters zoals t_{max} en $t_{1/2}$ veranderden niet.

De toename in C_{max} en $AUC_{(last)}$ van alfuzosine na een herhaalde dagelijkse dosis van 400 mg ketoconazol was respectievelijk 2,3 keer en 3,2 keer (zie rubriek 5.2).

Combinaties waarbij voorzichtigheid is geboden:
- Antihypertensiva (zie rubriek 4.4.).
- Nitraten (zie rubriek 4.4.).
- Patiënten die worden behandeld met alfuzosine moeten haemodynamisch stabiel zijn voordat wordt gestart met behandeling met een fosfodiesterase-5 remmer (sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Zie ook rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over verminderd reactievermogen.

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

4.8 Bijwerkingen

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (> 1/100 tot ≤ 1/10); soms (> 1/1.000 tot ≤ 1/100); zelden (> 1/10.000 tot ≤ 1/1.000); zeer zelden (≤ 1/10.000), niet bekend (kunnen niet geschat worden met de beschikbare gegevens).

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

Orgaanklasse	vaak	soms	zelden	zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen					Neutropenia, thrombocyto-penie
Zenuwstelselaandoeningen	Flauwte/ duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid	Vertigo, slaperigheidsyncope*			Cerebrale ischemische aandoeningen bij patiënten met onderliggende cerebrovasculaire stoornissen (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen		Visusstoornissen			Intra-operatief floppy iris syndroom (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen		Tachycardie, palpitations		Angina pectoris voornamelijk bij patiënten met een bestaande coronaire aandoening; verergering of opnieuw optreden van angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Atrium fibrilleren
Bloedvat-aandoeningen		Flushing Posturale hypotensie*			
Ademhalings-borstkas en mediastinumaandoeningen.		Rhinitis			

Orgaanklasse	vaak	soms	zelden	zeer zelden	Niet bekend
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn, misselijkheid, dyspepsie	Braken, diarree, droge mond			
Lever- en galwegaandoeningen					Hepato-cellulaire schade, cholestatische leverziekte
Huid en onderhuid-aandoeningen.		Uitslag (urticaria, exantheem), pruritus		Angioedema	
Nier- en urineweg-aandoeningen.		Incontinentie voor urine			
Voortplantings-stelsel en borstaandoeningen					Priapisme
Algemene aandoeningen en toedienings Plaats-stoornissen	Asthenie, malaise	Pijn op de borst, oedeem, opvliegers, zweten			

* bij het begin van de behandeling, met te hoge dosis of na een korte interruptie van de behandeling

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

Symptomen
Hypotensie, reflex tachycardie.

Behandeling
In geval van overdosering dient de patiënt opgenomen te worden in het ziekenhuis en in liggende positie gehouden te worden, al waar de gebruikelijke behandeling van hypotensie dient plaats te vinden, zoals toediening van vloeistoffen en vasopressoren.

In geval van significante hypotensie, kan de juiste corrigerende behandeling een vasoconstrictor zijn die direct werkt op de vasculaire spiervezels.

Toediening van geactiveerde kool kunnen overwogen worden. Alfuzosine is moeilijk te dialyseren als gevolg van de hoge eiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij goedaardige prostaat hypertropie, alfa-adrenoceptor antagonisten, ATC-code: G04CA01

Werkingsmechanisme
Alfuzosine, een racemaat, is een oraal quinazolinederivaat, dat selectief de post-synaptische alfa$_1$-receptoren blokkeert.

Farmacodynamische effecten
In vitro studies bevestigen de selectiviteit van alfuzosine voor alfa$_1$-adrenoreceptoren die zich bevinden in de prostaat, het trigonum van de urineblaas en de urethra van de prostaat.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Goedaardige Prostaat Hypertrofie (BPH)
De klinische symptomen van BPH zijn niet alleen gerelateerd aan de grootte van de prostaat, maar ook aan de sympathicomimetische zenuwimpuls, die door het stimuleren van de post-synaptische alfa-receptoren, de spanning van het gladde spierweefsels van de lagere urinewegen doen toenemen. Behandeling met alfuzosine relaxeert deze gladde spieren en verbetert daardoor de urinestroom.

Klinisch bewijs van uroselectiviteit is aangetoond door de klinische werkzaamheid en een goed veiligheidsprofiel bij mannen die behandeld werden met alfuzosine, waaronder ouderen en hypertensieve mannen.

Alfuzosine kan echter matige hypertensieve effecten veroorzaken.

Bij mannen verbetert alfuzosine de lediging door de uretrale spiertonus en de weerstand van de blaasuitgang te verlagen en vergemakkelijkt het de lediging van de blaas

In placebo-gecontroleerde studies bij BPH-patiënten heeft alfuzosine:
- de peak flow rate (PFR) significant verhoogd(Q_{max}) bij patiënten met een Q_{max} < 15 ml/s met gemiddeld 30%. Deze verbetering werd waargenomen vanaf de eerste dosering.
- de detrusordruk significant verminderd en het volume doen toenemen waarbij een sterke aandrang om te plassen ontstaat.
- het residuele urinevolume significant vermindert.

De werkzaamheid op de PFR wordt tot 24 uur na inname waargenomen.

Deze urodynamische effecten leiden tot een verbetering van de lagere urinewegsymptomen (LUWS), zoals vulling (irriterend) als ook de (obstructieve) symptomen bij het lozen, wat duidelijk werd aangetoond.

Acute urine retentie (AUR) gerelateerd aan BPH
Een lagere frequentie van acute urineretentie (AUR) werd waargenomen bij met alfuzosine behandelde patiënten in vergelijking met niet-behandelde patiënten. Er is aangetoond dat alfusozine de kans op een succesvolle spontane urinelozing laat toenemen in eerste episode van acute urineretentie (AUR) gerelateerd aan BPH en in de volgende zes maanden na deze episode, en daardoor de noodzaak voor een operatie verminderde.

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie met 357 patiënten, verhoogde alfuzosine 10 mg per dag de kans op succes van spontaan plassen na verwijdering van de katheter bij mannen ouder dan 65 jaar.

88 patiënten (56,1%) in alfuzosine groep hadden succes met urineren, terwijl 30 patiënten (35,7%) in de placebogroep succes met urineren hadden (p = 0.003).

165 patiënten die tijdens de eerste fase succesvol konden plassen, werden in de tweede fase geïncludeerd en werden opnieuw onderzocht: alfuzosine verminderde het risico van een operatie (beide spoedoperatie vanwege herhaling van AUR of als niet-dringende) in vergelijking met placebo met een vermindering van het risico respectievelijk 61%, 52% en 29% bij 1, 3 en 6 maanden behandeling met alfuzosine.

Pediatrische populatie
Alfuzosine is niet geïndiceerd voor gebruik bij de pediatrische populatie (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 ≥ 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 gegevens

Absorptie
De maximale plasma concentratie wordt bereikt 9 uur na toediening.

Studies hebben aangetoond dat consistente farmacokinetische profielen worden bereikt wanneer het product wordt toegediend na een maaltijd.

Na de eerste dosering (gevulde maag) was de gemiddelde plasmaconcentratie 7,72 ng/ml, AUC_{inf} was 127 ng x h/ml (gevulde maag) en t_{max} was 6,69 h (gevulde maag). Bij steady state condities (gevulde maag) was de gemiddelde AUC over het doseerinterval ($AUC\tau$) 194 (SD=75) ng x h/ml, de gemiddelde C_{max} was 13,6 (SD=5,6) ng/ml en C_{min} was 3,1 (SD=1,6) ng/ml.

Distributie
De plasma-eiwitbinding is circa 90%. Het distributievolume van alfuzosine is 2,5 l/kg bij gezonde vrijwilligers. Het is aangetoond dat het zich bij voorkeur verdeeld naar de prostaat in vergelijking met plasma.

Biotransformatie
Alfuzosine wordt vooral gemetaboliseerd in de lever (via verschillende routes). Geen van de metabolieten is farmacologisch actief.

Metabolische interactie: CYP3A4 isoform is het belangrijkste leverenzym dat betrokken is bij het metaboliseren van alfuzosine (zie rubriek 4.5).

Eliminatie
De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 9,1 uur.

Alfuzosine metabolieten worden geëlimineerd via renale excretie en waarschijnlijk ook via galexcretie.

Van een orale dosis wordt 75-91% uitgescheiden in de feces, 35% in onveranderde vorm en de rest als metaboliet, wat wijst op enige graad van galexcretie. Ongeveer 10% van de dosering wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Lineariteit / niet-lineariteit
Alfuzosine heeft lineaire farmacokinetische eigenschappen binnen de therapeutische doseringsrange.

Nier- of leverfunctiestoornissen
Vergeleken met mensen met een normale nierfunctie, zijn de gemiddelde Cmax en AUC waarden licht verhoogd bij patiënten met een nierfunctiestoornis, zonder verandering van eliminatie halfwaardetijd. Deze verandering in farmacokinetisch profiel wordt niet beschouwd als klinisch relevant bij een creatinine klaring > 30 ml/min.

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is de halfwaardetijd toegenomen. De piekplasmaconcentraties zijn verdubbeld en de biologische beschikbaarheid neemt toe in vergelijking met die in jonge, gezonde vrijwilligers.

Ouderen
C_{max} en AUC zijn niet verhoogd bij ouderen in vergelijking met gezonde vrijwilligers van middelbare leeftijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel of reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Hypromellose
Povidon K25
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC-aluminium blister

10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 60x1, 90, 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 33407

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:11 mei 2006
Datum van verlenging van de vergunning: 5 september 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 en 4.5: 12 maart 2026