

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alfuzosine Sandoz 10 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 10 mg alfuzosinehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elk tablet bevat 8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

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

4. KLINISCHE GEGEGENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

De tablet met verlengde afgifte dient in zijn geheel en met voldoende vloeistof te worden ingeslikt.

Volwassenen

1 tablet 10 mg met verlengde afgifte eenmaal daags. De eerste dosis dient voor het slapengaan te worden ingenomen. De tabletten moeten elke dag ingenomen worden na dezelfde maaltijd.

Ouderen (boven 65 jaar)

Zoals volwassenen. Farmacokinetische en klinische veiligheidsgegevens tonen aan dat de dosering bij oudere patiënten gewoonlijk niet hoeft te worden verlaagd.

Verminderde nierfunctie

Lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min):

De dosering hoeft gewoonlijk niet verlaagd te worden (zie rubriek 5.2)

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min):

Alfuzosine Sandoz 10 mg mag niet gegeven worden aan patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) aangezien er geen klinische veiligheidsgegevens zijn voor deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Alfuzosine Sandoz gegeven als 10 mg tablet met verlengde afgifte is gecontraïndiceerd in patiënten met leverinsufficiëntie. Preparaten met een lage dosis alfuzosine hydrochloride mogen wel worden

gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie, zoals staat vermeld in de overeenstemmende bijsluiter.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van alfuzosine is niet aangetoond bij kinderen in de leeftijd 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 alfuzosine, andere quinazolines (bijvoorbeeld terazosine, doxazosine, prazosine) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aandoeningen met orthostatische hypotensie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Combinatie met andere α_1 -receptor blokkers.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alfuzosine Sandoz 10 mg mag niet gegeven worden aan patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) aangezien er geen klinische veiligheidsgegevens zijn voor deze patiëntenpopulatie.

Alfuzosine Sandoz dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten onder antihypertensiva of nitraten. De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden, vooral bij het begin van de behandeling.

Bij sommige patiënten kan enkele uren na toediening symptomatische of asymptomatische (duizeligheid, vermoeidheid, zweten) posturale hypotensie optreden. Dit effect is van voorbijgaande aard, treedt op aan het begin van de behandeling en vereist in het algemeen niet de stopzetting van de behandeling. De patiënt moet gewaarschuwd worden dat zulke voorvallen zich kunnen voordoen. In dergelijke gevallen, moet de patiënt neerliggen totdat de symptomen volledig verdwenen zijn.

Bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren (zoals onderliggende hartziekte en/of concomitante behandeling met antihypertensiva) is in postmarketingsurveillance een duidelijke daling in de bloeddruk gemeld.

Het risico op het ontwikkelen van hypertensie en verwante bijwerkingen kan groter zijn bij oudere mensen.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van alfuzosine aan patiënten die met uitgesproken hypotensie hebben gereageerd op andere α_1 -receptor blokkers.

De behandeling moet gradueel begonnen worden in patiënten met een overgevoeligheid voor andere α_1 -receptor blokkers.

Zoals bij alle α_1 -receptor blokkers, dient alfuzosine met voorzichtigheid gebruikt te worden in patiënten met ernstig hartfalen.

Bij hartpatiënten moet de behandeling voor coronaire insufficiëntie voortgezet te worden met inachtname van het feit dat gelijktijdige toediening van nitraten en alfuzosine het risico op het optreden van hypotensie kunnen verhogen. Als de angina pectoris opnieuw opsteekt of verslechtert, moet de behandeling met alfuzosine stopgezet worden.

De patiënt moet worden onderzocht voor het begin van een behandeling met alfuzosine om andere aandoeningen uit te sluiten die soortgelijke symptomen kunnen veroorzaken als BPH.

Patiënten moeten onderricht worden om het tablet in zijn geheel door te slikken. Andere toedieningswijzen zoals pletten, verpoederen of kauwen, dienen vermeden te worden. Incorrecte toediening kan leiden tot ongewenste vrijgave en absorptie van het actief bestanddeel met het risico op vroege bijwerkingen.

Het “Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS, een variant van kleine pupilsyndroom) werd waargenomen gedurende cataractchirurgie bij sommige patiënten onder behandeling of eerder behandeld met α_1 -blokkers.

Hoewel het risico op die complicatie zeer laag is met alfuzosine, moet de oogchirurg in geval van cataractchirurgie toch op voorhand worden ingelicht over het huidige of vroegere gebruik van α_1 -blokkers omdat een IFIS kan leiden tot meer complicaties tijdens de procedure.

Patiënten met congenitale QTc verlenging, met een gekende voorgeschiedenis van verworven QTc verlenging of die geneesmiddelen nemen om het QTc-interval te verlengen, moeten geëvalueerd worden vóór en tijdens de toediening van Alfuzosine Sandoz.

Dit product bevat lactose. Patiënten met een erfelijke aandoening van galactoseintolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinaties:

Alfa₁-receptor blokkers (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Combinaties die voorzichtigheid vereisen:

- Bloedniveaus van alfuzosine worden verhoogd door krachtige CYP3A4 inhibitoren zoals ketoconazol, itraconazol en ritonavir.
- Antihypertensiva (zie rubriek 4.4).
- Nitraten. (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva of nitraten verhogen het risico op hypotensie (zie ook rubriek 4.4).

Toediening van een anestheticum aan een patiënt onder alfuzosine kan leiden tot bloeddrukinstabiliteit.

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

Ketoconazol: een herhaalde dagelijkse dosering van 200 mg ketoconazol gedurende zeven dagen resulteerde in een verhoging met factor 2,1 in de C_{max} . De stijging in de C_{max} en $AUC_{(last)}$ van alfuzosine na herhaalde dagelijkse toediening van 400 mg ketoconazol zorgde voor een verhoging met respectievelijke factor 2,3 en 3,2.

Er werd een verhoging met factor 2,5 waargenomen in de blootstelling van alfuzosine wanneer het middel werd toegediend onder gevoede omstandigheden (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing gezien de indicatie.

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 optreden, hoofdzakelijk aan het begin van de behandeling. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerking is duizeligheid; dit kwam voor bij ongeveer 5% van de behandelde patiënten.

De bijwerkingen die minstens mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling zijn opgesomd volgens lichaamsorgaansysteem en absolute frequentie. 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: neutropenie, trombocytopenie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, flauwvallen/duizeligheid

Soms: vertigo, slaperigheid

Oogaandoeningen

Niet bekend: intraoperatief floppy-irissyndroom (zie rubriek 4.4)

Hartaandoeningen

Soms: syncope (initieel en in het bijzonder met een te hoge dosis of als de behandeling opnieuw wordt gestart na een korte onderbreking van de behandeling), posturale hypotensie (zie rubriek 4.4) (initieel en in het bijzonder met een te hoge dosis of als de behandeling opnieuw wordt gestart na een korte onderbreking van de behandeling), tachycardie

Zeer zelden: angina pectoris voornamelijk bij patiënten met een vooraf bestaand coronair lijden (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: voorkamerfibrillatie

Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: rinitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, abdominale pijn, dyspepsie

Soms: diarree, droge mond, braken

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: hepatocellulaire letsels, cholestatisch leverlijden

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag (urticaria, exantheem), 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet de patiënt in het ziekenhuis worden opgenomen en in liggende houding worden gelegd en moet een klassieke behandeling voor hypotensie, zoals de toediening van vloeistoffen en vasopressor, worden gegeven.

In geval van significante hypotensie kan de geschikte corrigerende behandeling bestaan in een vasoconstrictor die direct op de vasculaire spiervezels werkt.

Alfuzosine is niet gemakkelijk dialyseerbaar omwille van de sterke eiwitbinding.

Actieve kool moet worden toegediend na een mogelijke maagspoeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt in benigne prostaathyperplasie, alfa-adrenerge receptorantagonisten

ATC-code: G04C A01

Werkingsmechanisme

Alfuzosine, een racemaat, is een oraal werkend quinazolinederivaat, dat selectief postsynaptische alfa₁-receptoren blokkeert. In-vitrostudies hebben de selectiviteit bevestigd van de stof op alfa₁-receptoren in het blaasstrigum, de urethra en de prostaatklier. De klinische symptomen bij benigne prostaathyperplasie houden niet alleen verband met de prostaatgrootte, maar ook met de sympathomimetische zenuwimpulsen, die door stimulatie van de postsynaptische alfareceptoren de spanning van de gladde spier van de lage urinewegen verhogen. De behandeling met alfuzosine ontspant de gladde spier en verbetert bijgevolg de urinestroom.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinisch bewijs van uroselectiviteit werd aangetoond door klinische werkzaamheid en een goed veiligheidsprofiel bij mannen behandeld met alfuzosine, waaronder ouderen en hypertensieve patiënten. Alfuzosine Sandoz kan matige antihypertensieve effecten veroorzaken.

Bij de mens verbetert alfuzosine de mictieparameters door het reduceren van de tonus van de urether en blaashalsweerstand, en vergemakkelijkt bijgevolg de blaaslediging.

Bij patiënten onder alfuzosine werd een lagere acute urineretentie waargenomen dan bij onbehandelde patiënten.

In placebogecontroleerde studies met patiënten met BPH heeft alfuzosine:

- significant de max. urinestroom (Q_{max}) verhoogd met gemiddeld 30% bij patiënten met $Q_{max} < 15$ ml/s. Deze verbetering werd waargenomen vanaf de eerste dosis;
- significant de detrusordruk verminderd en het volume verhoogd leidend tot een sterke mictiedrang;

- significant het residuaal urinevolume vermindert.

Er werd duidelijk aangetoond dat deze urodynamische effecten leiden tot een verbetering van de LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) d.w.z. retentie- (irritatieve) evenals mictie- (obstructieve) symptomen.

Pediatrische patiënten

Alfuzosine is niet geïndiceerd voor gebruik in de pediatrische populatie (zie rubriek 4.2).

De werkzaamheid van alfuzosinehydrochloride werd niet aangetoond in twee studies die werden uitgevoerd bij 197 patiënten van 2 tot 16 jaar met een verhoogde lekpuntdruk van de detrusor ($LPP \geq 40$ cm H₂O) van neurologische oorsprong. De patiënten werden behandeld met alfuzosinehydrochloride 0,1 mg/kg/dag of 0,2 mg/kg/dag, waarbij gebruik werd gemaakt van aangepaste pediatriese formuleringen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alfuzosine toont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutische dosisbereik. Het kinetische profiel wordt gekenmerkt door sterke interindividuele schommelingen in de plasmaconcentraties.

Absorptie

De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid van Alfuzosine Sandoz bedraagt 104% in vergelijking met de formulering met onmiddellijke afgifte bij gezonde vrijwilligers. Na toediening wordt de maximale plasmaconcentratie in 9 uur bereikt. De apparente eliminatie-halfwaardetijd is 9 uur. Onderzoek heeft consistente farmacokinetiek aangetoond wanneer het product wordt toegediend na een maaltijd. Onder gevoede omstandigheden zijn de gemiddelde C_{max} - en C_{dal} -waarden respectievelijk 14 (5,6) en 3 (1,6) ng/ml. De gemiddelde AUC_{0-24} is 194 (75) ng × u/ml.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 90%. Het distributievolume van alfuzosine bedraagt 2,5 l/kg bij gezonde vrijwilligers. Het blijkt bij voorkeur te verdelen in de prostaat in vergelijking met het plasma.

Eliminatie

Het kinetisch profiel wordt gekenmerkt door grote interindividuele schommelingen (met factor zeven) in de plasmaconcentraties. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van alfuzosine bedraagt ongeveer 5 uur (1-10 uur). Alfuzosine wordt extensief gemetaboliseerd in de lever (meerdere routes), de metabolieten worden geëlimineerd via de nieren en waarschijnlijk ook via de gal. Van een orale dosis wordt 75-91% uitgescheiden in de feces, waarvan 35% in ongewijzigde vorm, de rest als metabolieten, wijzend op een zekere mate van galexcretie. Ongeveer 10% van de dosis wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden in de urine. De metabolieten hebben geen farmacologische werking.

Nier- of leverinsufficiëntie

Het distributievolume en de klaring verhogen bij verminderde nierfunctie, mogelijk door een verlaagde eiwitbinding. De halfwaardetijd is echter ongewijzigd. Die verandering van het farmacokinetische profiel wordt niet als klinisch relevant geacht. De dosering moet dan ook niet worden aangepast bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij gebrek aan gegevens over de klinische veiligheid bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie mag Alfuzosine Sandoz 10 mg tabletten met verlengde afgifte niet aan dergelijke patiënten worden toegediend (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is de halfwaardetijd verlengd. De piekplasmaconcentratie is verdubbeld, en de biologische beschikbaarheid verhoogd in verhouding tot jonge, gezonde vrijwilligers. Alfuzosine Sandoz 10 mg tabletten met verlengde afgifte mag niet worden toegediend bij leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Oudere patiënten

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

Tabletten met verlengde afgifte: in vergelijking met gezonde vrijwilligers van middelbare leeftijd stijgen de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de biologische beschikbaarheid (AUC) niet bij oudere patiënten. De eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) verandert niet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Gepubliceerde n-Niet-klinische studies over de farmacologie van cardiovasculaire veiligheid tonen aan dat alfuzosine de plateau potentiaal verhoogt en de actiepotentiaalduur (Purkinjevezel konijn) en het QT-interval (geïsoleerde hart konijn) bij klinisch relevante concentraties verlengt. Een mogelijke verklaring voor de elektrofysiologische afwijkingen in het hart is een toename van de natriumstroom (hNa_v1.5) onder invloed van alfuzosine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
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-aluminiumblisterverpakking.

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

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde

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

BE294192

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: xx/xxxx
Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2015