

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alfuzosin Mylan 10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje alfuzosini hydrochloridum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 7,6 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Bílá, kulatá nepotahovaná tableta s prodlouženým uvolňováním, se zkosenými hranami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně závažných až závažných symptomů benigní hyperplazie prostaty (BHP) - včetně přídavné terapie s uretrální katetrizací pro akutní retenci moči (AUR) související s BPH a léčbou po odstranění katétru.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

BHP: Jedna 10 mg tableta s prodlouženým uvolňováním jednou denně. Užívat po večeři.

AUR: Jedna 10 mg tableta denně po jídle. Užívat od prvního dne katetrizace a pokračovat i po odstranění katétru, pokud nedošlo k relapsu akutní retence moči nebo progresi nemoci.

Starší pacienti (od 65 let) a pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetické studie a studie klinické bezpečnosti ukazují, že u starších pacientů a pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky. Vzhledem k chybějícím klinickým údajům o bezpečnosti by alfuzosin neměl být podáván pacientům se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min, viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Alfuzosin 10 mg tableta s prodlouženým uvolňováním je kontraindikovaný u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Účinnost alfuzosinu nebyla u dětí ve věku 2 – 16 let prokázána (viz bod 5.1) Proto alfuzosin není určen pro použití u pediatrické populace.

Způsob podání

Perorální podání.

Tabletu s prodlouženým uvolňováním je třeba spolknout celou a zapít dostatečným množstvím tekutiny.

Jakékoliv jiné způsoby podání, jako je chroupání, drcení, žvýkání, rozmačkání nebo roztlučení na prášek jsou zakázány. Tyto akce mohou vést k nežádoucímu uvolňování a vstřebávání léčivé látky s rizikem časného výskytu nežádoucích účinků.

Tableta má být užita po jídle.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, další chinazoliny (např. terazosin, doxazosin) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Ortostatická hypotenze.
- Porucha funkce jater.
- Kombinace s jinými blokátory alfa₁-receptoru.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin

Přípravek Alfuzosin Mylan nemá být podáván pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) kvůli nedostatku údajů o klinické bezpečnosti u těchto pacientů (viz bod 4.2 a 5.2).

Riziko hypotenze

Alfuzosin má být podáván s opatrností u pacientů kteří užívají antihypertenziva nebo nitráty. Má být pravidelně monitorován krevní tlak, zvláště na začátku léčby (viz bod 4.5).

U některých pacientů se může během několika hodin po podání přípravku vyvinout posturální hypotenze s nebo bez příznaků (závratě, únava, astenie, pocení) (viz bod 4.8). V takových případech si má pacient lehnout, dokud příznaky úplně nevymizí.

Tyto účinky jsou většinou přechodné, objevují se na začátku léčby a nejsou obvykle důvodem pro přerušení léčby.

Výrazný pokles krevního tlaku byl hlášen v postmarketingovém sledování u pacientů s preexistujícími rizikovými faktory (např. základní onemocnění srdce a/nebo současná léčba antihypertenzivy). Riziko rozvoje hypotenze a souvisejících nežádoucích účinků může být vyšší u starších pacientů. Pacienti mají být informováni o možnosti výskytu těchto účinků.

Je třeba opatrnosti při podávání alfuzosinu pacientům, kteří reagovali prohloubenou hypotenzí na podání jiných blokátorů alfa₁-receptorů.

U pacientů s onemocněním koronárních cév je třeba pokračovat ve specifické léčbě koronární insuficience. Pokud se znovu objeví či zhorší angina pectoris, léčbu alfuzosinem je třeba ukončit. Současné podávání specifické léčby koronární nedostatečnosti, jako nitrátů a alfuzosinu může zvýšit riziko výskytu hypotenze (viz bod 4.5).

Srdeční selhání

Stejně jako jiné blokátory alfa₁-receptorů má být alfuzosin používán s opatrností u pacientů s akutním srdečním selháním.

Prodloužení QTc intervalu

Pacienti s vrozeným prodloužením QTc intervalu, s prodloužením QTc intervalu v anamnéze nebo pacienti užívající léčivé přípravky, které prodlužují QTc interval, mají být vyšetřeni před podáním a během léčby alfuzosinem.

Mozková ischemie

Vzhledem k tomu, že se může po podání alfuzosinu vyvinout hypotenze, existuje u pacientů s existujícími symptomatickými nebo asymptomatickými poruchami prokrvení mozku riziko rozvoje mozkových ischemických příhod.

Hypersenzitivita na jiné blokátory alfa₁ receptorů v anamnéze

Léčba má být zahájena postupně u pacientů s hypersenzitivitou na jiné blokátory alfa₁ receptorů.

Současné použití s jinými silnými inhibitory CYP3A4

Současnému použití alfuzosinu a silných inhibitorů CYP3A4 (jako je itraconazol, ketokonazol, proteázové inhibitory, klaritromycin, telithromycin a nefazodon) je třeba se vyhnout (viz bod 4.5). Alfuzosin by neměl být používán současně s inhibitory CYP3A4, o kterých je známo, že zvyšují interval QTc (např. itraconazol a klaritromycin), a pokud je zahájena léčba těmito léčivými přípravky, doporučuje se dočasné přerušení léčby alfuzosinem.

Peroperační syndrom plovoucí duhovky

Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován během operace šedého zákalu u některých pacientů současně či v minulosti léčených tamsulosinem. Ojedinelé zprávy se týkaly také jiných alfa₁ blokátorů, proto nemůže být vyloučena možnost účinku celé skupiny léků. Protože IFIS může vést ke zvýšeným procedurálním komplikacím v průběhu operace šedého zákalu, má být oční chirurg před operací informován o současném i minulém užívání alfa₁ blokátorů.

Priapismus

Alfuzosin, stejně jako ostatní alfa adrenergní antagonisté, byl spojen s priapismem (přetrvávající bolestivá erekce penisu nesouvisějící se sexuální aktivitou; viz bod 4.8). Protože tento stav může vést k trvalé impotenci, pokud není řádně léčen, pacientům by mělo být doporučeno, aby okamžitě vyhledali pomoc v případě erekce trvající déle než 4 hodiny.

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání celkových anestetik pacientovi, který užívá alfuzosin, může vést k nestabilitě krevního tlaku. Je doporučeno, aby byly tablety vysazeny 24 hodin před chirurgickým zákrokem.

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly mezi alfuzosinem a následujícími léčivými látkami pozorovány žádné farmakodynamické nebo farmakokinetické interakce: warfarin, digoxin, hydrochlorothiazid a atenolol.

Kontraindikované kombinace:

- blokátory alfa₁-receptorů (viz bod 4.3)

Nedoporučené kombinace

- Silné inhibitory CYP3A4 jako je itraconazol, ketokonazol, inhibitory proteázy, klarithromycin, telithromycin a nefazodon, protože zvyšují hladiny alfuzosinu v krvi (viz bod 4.4).

Ketokonazol

Opakované denní podávání 200 mg ketokonazolu po dobu 7 dní vedlo k 2,1násobnému zvýšení C_{max} a 2,5násobnému zvýšení expozice 10 mg alfuzosinu tablet s prodlouženým uvolňováním při podávání po jídle. Další parametry, jako například t_{max} a $t_{1/2}$ se nezměnily.

Zvýšení hodnot C_{max} a $AUC_{(last)}$ alfuzosinu, které následovalo po opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu denně, činilo 2,3násobek, respektive 3,2násobek (viz bod 5.2).

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu:

- Antihypertenziva (viz bod 4.4)
- Nitráty (viz bod 4.4)
- Pacienti léčení alfuzosinem musí být před zahájením léčby inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) hemodynamicky stabilní.

Viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Není relevantní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné údaje o snížené reakční schopnosti.

Zvláště na začátku léčby se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou závratě, točení hlavy a astenie. Toto je třeba brát v úvahu při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Klasifikace očekávaných četností:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří závratě, které se vyskytují přibližně u 5 % léčených pacientů.

<i>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</i>	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému					Neutropenie, trombocytopenie
Poruchy nervového systému	Slabost/závratě, bolesti hlavy, únava	Závrať, ospalost, synkopa*			Mozkové ischemické poruchy u pacientů s cerebrovaskulárními poruchami (viz bod 4.4)
Poruchy oka		Poruchy vidění			Peroperační syndrom plovoucí duhovky (viz bod 4.4.)
Srdeční poruchy		Tachykardie, palpitace		Angina pectoris převážně u pacientů s ischemickou chorobou srdeční v anamnéze, zhoršení nebo opakovaný výskyt	Fibrilace síní

<i>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</i>	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
				anginy pectoris (viz bod 4.4)	
Cévní poruchy		Zrudnutí, posturální hypotenze*			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Rinitida			
Gastrointestinální poruchy	Bolesti břicha, nauzea, dyspepsie	Zvracení, průjem, sucho v ústech			
Poruchy jater a žlučových cest					Poškození jater, cholestatické onemocnění jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka (kopřivka, exantém), svědění		Angioedém	
Poruchy ledvin a močových cest		Močová inkontinence			
Poruchy reprodukčního systému a prsu					Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, malátnost	Bolest na hrudi, edém, návaly horka, pocení			

* na začátku léčby, při příliš vysoké dávce nebo po krátkém přerušení léčby

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Hypotenze, reflexní tachykardie

Léčba

V případě předávkování má být pacient hospitalizován, uložen do polohy naznak a má mu být poskytována podpurná léčba obvyklá v případě hypotenze, jako podání tekutin nebo vazopresorů

V případě výrazné hypotenze může být příslušné nápravné ošetření podání vasokonstriční látky, která působí přímo na svalová vlákna cév.

Má být zváženo podání aktivního uhlí. Alfuzosin se ve vysoké míře váže na plasmatické proteiny, proto dialýza nemusí být přínosem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii benigní hyperplazie prostaty, antagonisté alfa-adrenergních receptorů ATC kód: G-04-CA-01

Mechanismus účinku

Alfuzosin, což je racemát, je perorální derivát chinazolinu, který selektivně blokuje postsynaptické alfa₁-receptory.

Farmakodynamické účinky

In vitro studie potvrdily selektivitu alfuzosinu pro alfa₁-adrenoreceptory lokalizované v prostatě, v oblasti prostaty přiléhající ke dnu močového měchýře a v prostatické části uretry.

Klinická účinnost a bezpečnost

Benigní hypertrofie prostaty (BHP)

Klinické příznaky benigní hypertrofie prostaty nesouvisí pouze s velikostí prostaty, ale také se sympatomimetickými nervovými impulsy, které zvyšují napětí hladké svaloviny dolní části močového traktu stimulací postsynaptických alfa receptorů. Léčba alfuzosinem uvolňuje tuto hladkou svalovinu, čímž dochází ke zlepšení průtoku moči.

Klinické důkazy uroselektivity byly prokázány klinickou účinností a dobrým bezpečnostním profilem u mužů léčených alfuzosinem, včetně starších pacientů a hypertenzních mužů.

Nicméně alfuzosin může mít středně silné anihypertenzní účinky.

U člověka zlepšuje alfuzosin močení snížením napětí svaloviny uretry a odporu průtoku z močového měchýře a usnadňuje vyprázdnění močového měchýře.

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s benigní hypertrofií prostaty alfuzosin:

- významně zvýšil maximální průtokovou rychlost moči ($Q_{\max}$) u pacientů s $Q_{\max}$ menší než 15 ml/s v průměru o 30 % Toto zlepšení bylo pozorováno po první dávce,
- významně snížil tlak detrusoru a zvýšil objem, což vedlo k silnému nucení na močení,
- významně snížil reziduální objem moči.

Účinnost na maximální průtokovou rychlost je pozorována do 24 hodin po užití.

Tyto urodynamické účinky vedly ke zlepšení příznaků dolní části močového traktu (Lower Urinary Tract Symptoms -LUTS), tj. příznaky plnění (dráždivé) a rovněž vyprazdňování (obstrukční), což bylo jasně prokázáno.

Akutní močová retence (AUR) spojená s BHP

U pacientů léčených alfuzosinem byla pozorována nižší frekvence akutní retence moči (AUR) než u neléčených pacientů. Alfuzosin prokázal zvýšené možnosti úspěšného spontánního močení u první epizody akutní močové retence (AUR) spojené s BHP a v následujících šesti měsících po této epizodě snížení nutnosti chirurgického zákroku.

Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, která zahrnovala 357 pacientů, zvýšil alfuzosin 10 mg denně poměr úspěšného spontánního močení po odstranění katetru u mužů od 65 let věku.

U 88 pacientů (56,1 %) ve skupině s alfuzosinem došlo k úspěšnému močení, zatímco ve skupině s léčbou placebem došlo k úspěšnému močení u 30 pacientů (35,7 %) ($p = 0,003$).

Sto šedesát pět pacientů, u kterých se objevilo úspěšné močení během první fáze, bylo zahrnuto do druhé fáze a bylo znovu přezkoumáno: alfuzosin snížil riziko chirurgického zákroku (jak akutního zákroku kvůli opakované AUR, tak neakutního zákroku) v porovnání s placebem snížením rizika: 61 %, 52 % a 29 % v 1., 3., a 6. měsíci léčby alfuzosinem.

Pediatrická populace

Alfuzosin není určen k použití u pediatrické populace (viz bod 4.2).

Účinnost alfuzosin hydrochloridu nebyla ve dvou studiích provedených na 197 pacientech od 2 do 16 let věku se zvýšeným stupněm uretrální nedostatečnosti ($LPP \geq 40$ cm H₂O) neurologické původu prokázána. Pacienti byli léčeni alfuzosin hydrochloridem 0,1 mg / kg / den nebo 0,2 mg / kg / den, za použití upravených pediatrických lékových forem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální koncentrace v plazmě je dosažena za 9 hodin po podání.

Studie prokázala dosažení konzistentních farmakokinetických profilů při podávání přípravku po jídle.

Průměrné maximální plasmatické koncentrace po podání první dávky (po jídle) byly 7,72 ng/ml, AUC_{inf} byla 127 ng x hod/ml (po jídle) a $t_{\max}$ byla 6,69 hod (po jídle). Za ustálených podmínek (po jídle) byla průměrná AUC v průběhu dávkovacího intervalu (AUC_{τ}) 194 (SD = 75) ng x hod/ml, průměrná $C_{\max}$ 13,6 (SD = 5,6) ng/ml a $C_{\min}$ byla 3,1 (SD = 1,6) ng/ml.

Distribuce

Vazba na plasmatické proteiny je přibližně 90 %. Distribuční objem alfuzosinu je u zdravých dobrovolníků 2,5 l/kg. Bylo prokázáno, že alfuzosin se přednostně distribuuje v prostatě ve srovnání s plasmou.

Biotransformace

Alfuzosin je ve vysoké míře metabolizován v játrech (různými způsoby). Žádný z metabolitů není farmakologicky aktivní.

Metabolické interakce: CYP3A4 je hlavní izoformou jaterních enzymů související s metabolismem alfuzosinu (viz bod 4.5).

Eliminace

Zdánlivý poločas eliminace alfuzosinu je přibližně 9,1 hodin.

Metabolity alfuzosinu jsou eliminovány močí a možná také žlučí.

Z perorální dávky je 75–91 % vyloučeno ve stolici; 35 % v nezměněné podobě a zbytek jako metabolity, což ukazuje na určitý stupeň biliární exkrece. Přibližně 10 % dávky je vyloučeno v moči v nezměněné formě.

Linearita/nelinearita

Alfuzosin vykazuje lineární farmakokinetické vlastnosti v rámci terapeutického rozmezí dávky.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Ve srovnání s jedinci s normální renální funkcí jsou střední hodnoty C_{max} a AUC středně zvýšené u pacientů s poruchou funkce ledvin, bez modifikace zdánlivého eliminačního poločasu. Tato změna farmakokinetického profilu není považována za klinicky relevantní při clearance kreatininu > 30 ml/min.

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater je biologický poločas prodloužen. Maximální plasmatická koncentrace je dvojnásobná a biologická dostupnost se zvyšuje v porovnání s mladými, zdravými dobrovolníky.

Starší pacienti

C_{max} a AUC nejsou u starších pacientů v porovnání se zdravými dobrovolníky ve středním věku zvýšené.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Hypromelosa
Povidon K25
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC-Al blistr.
Velikost balení: 10, 20, 30, 30x1, 50, 60, 60x1, 90, 100 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

77/146/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 4. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 10. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 12. 2020