

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alfurion, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg alfuzosyny chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z oznakowaniem „X” po jednej stronie i „47” po drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi 8,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów czynnościowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*, BPH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletkę o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu.

Dawkowanie

Dorośli

1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu 10 mg raz na dobę, bezpośrednio po wieczornym posiłku.

Osoby w podeszłym wieku i pacjenci z niewydolnością nerek

W oparciu o dane dotyczące farmakokinetyki i kliniczne dane o bezpieczeństwie, pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) można leczyć z zastosowaniem zwykłej dawki. Produktu leczniczego Alfurion nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Produkt leczniczy Alfurion w dawce 10 mg jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Produkty lecznicze, zawierające małą dawkę alfuzosyny chlorowodoru, można stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w danych dotyczących odpowiednich produktów.

Dzieci i młodzież

Nie wykazano skuteczności alfuzosyny u dzieci w wieku od 2 do 16 lat (patrz punkt 5.1). Dlatego też, nie zaleca się stosowania alfuzosyny u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stany związane z niedociśnieniem ortostatycznym.
- Niewydolność wątroby.
- Leczenie skojarzone z innymi lekami alfa-l-adrenolitycznymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Alfurion nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), ponieważ nie ma danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów.

Alfurion należy stosować z ostrożnością u pacjentów otrzymujących leki przeciw nadciśnieniu lub azotany.

U niektórych pacjentów w ciągu kilku godzin po podaniu leku może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, przebiegające z objawami (zawroty głowy, uczucie zmęczenia, pocenie się) lub bezobjawowo. Działanie to ma charakter przemijający, występuje na początku leczenia i zazwyczaj nie wymaga przerwania leczenia.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano znaczny spadek ciśnienia krwi u pacjentów, u których już wcześniej występowały czynniki ryzyka (takie, jak choroby serca i (lub) jednoczesne przyjmowanie leków obniżających ciśnienie krwi). Ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego i związanych z tym działań niepożądanych może być większe u osób w podeszłym wieku.

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania alfuzosyny pacjentom, u których wystąpiło ciężkie niedociśnienie w odpowiedzi na inne leki alfa-l-adrenolityczne.

U pacjentów z chorobami serca należy kontynuować leczenie niewydolności wieńcowej. Leczenie alfuzosyną należy przerwać w przypadku nawrotu dławicy piersiowej.

Podobnie jak wszystkie alfa-l-adrenolityki, alfuzosynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ostrą niewydolnością serca.

Przed podaniem oraz podczas stosowania alfuzosyny należy ocenić stan zdrowia pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odstępu QTc, z nabytym wydłużeniem odstępu QTc w wywiadzie lub przyjmujących leki wydłużające odstępek QTc.

Należy unikać jednoczesnego stosowania alfuzosyny i silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak: itrakonazol, ketokonazol, inhibitory proteazy, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (patrz punkt 4.5). Alfuzosyna nie powinna być jednocześnie stosowana z inhibitorami CYP3A4, o których wiadomo, że wydłużają odstępek QTc (np. itrakonazol i klarytromycyna) i zaleca się czasowe przerwanie leczenia alfuzosyną jeśli leczenie takim produktem leczniczym zostało rozpoczęte.

Obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS) (odmiana zespołu małej źrenicy) w przebiegu operacji zaćmy u niektórych pacjentów, obecnie lub w przeszłości leczonych tamsulosyną. Odnotowano również pojedyncze przypadki związane ze stosowaniem alfa-l-adrenolityków i nie można wykluczyć możliwości występowania tego efektu w związku ze stosowaniem tej grupy leków. Ponieważ śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki może prowadzić do komplikacji podczas zabiegu usunięcia zaćmy, chirurg okulista przed przystąpieniem do operacji powinien ustalić, czy pacjent stosuje obecnie lub stosował alfa-l-adrenolityki.

Podobnie jak inne leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne, alfuzosyna może powodować priapizm (trwały, bolesny wzwód prącia bez związku z aktywnością seksualną; patrz punkt 4.8). Ponieważ stan ten może prowadzić do trwałej impotencji jeśli nie jest odpowiednio leczony, należy poinformować

pacjentów, że należy natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską w przypadku, gdy erekcja utrzymuje się dłużej niż przez 4 godziny.

Pacjentów należy poinstruować, aby połykali tabletkę w całości. Nie wolno przyjmować leku w inny sposób: rozgryzać, rozgniatać, żuć, rozcierać ani rozbijać na proszek. Takie działania mogą prowadzić do niewłaściwego uwalniania i wchłaniania substancji czynnej, z ryzykiem wystąpienia wczesnych działań niepożądanych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W trakcie badań u zdrowych ochotników nie stwierdzono farmakodynamicznych i farmakokinetycznych interakcji pomiędzy alfuzosyną, a następującymi lekami: warfaryną, digoksyną, hydrochlorotiazidem i atenololem.

Zastosowanie środka znieczulenia ogólnego u pacjenta leczonego alfuzosyną może prowadzić do wystąpienia znaczącego niedociśnienia tętniczego.

Skojarzenia przeciwwskazane:

- Leki blokujące receptory alfa-1-adrenergiczne (patrz punkt 4.3)

Skojarzenia niezalecane:

- Silne inhibitory enzymu CYP3A4, takie, jak itrakonazol, ketokonazol, inhibitor proteazy, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon, ponieważ mogą one powodować zwiększenie stężenia alfuzosyny we krwi (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia wymagające rozważenia:

- Leki przeciwnadciśnieniowe (patrz punkt 4.4);
- Azotany (patrz punkt 4.4)

Ketokonazol: podanie dawek wielokrotnych 200 mg ketokonazolu na dobę przez 7 dni, z jedzeniem (dieta wysokotłuszczowa), spowodowało 2,1-krotny wzrost wartości C_{max} oraz 2,5-krotny wzrost ekspozycji na alfuzosynę, podawaną doustnie w dawce 10 mg. Inne parametry, w tym t_{max} oraz $t_{1/2}$ nie uległy zmianie.

Wartości C_{max} i AUC alfuzosyny po podaniu dawek wielokrotnych 400 mg ketokonazolu na dobę, ulegały odpowiednio 2,3-krotnemu oraz 3,2-krotnemu zwiększeniu (patrz punkt 5.2).

Patrz także punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma dostępnych danych dotyczących zmniejszenia zdolności do reakcji.

Mogą wystąpić, szczególnie na początku leczenia, działania niepożądane, takie, jak zawroty głowy i osłabienie. Należy to wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działanie niepożądane to zawroty głowy, występujące u około 5% leczonych pacjentów.

Klasyfikacja częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyst często ≥1/1000 do <1/100	Bardzo rzadko <1/10 000	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, bóle głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, senność		
Zaburzenia oka				Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS)*
Zaburzenia serca		Omdlenie (przede wszystkim na początku leczenia lub po wznowieniu leczenia po krótkiej przerwie), niedociśnienie ortostatyczne* (przede wszystkim na początku leczenia po podaniu zbyt dużej dawki lub po wznowieniu leczenia po krótkiej przerwie), tachykardia	Dławica piersiowa, głównie u pacjentów z chorobami tętnic wieńcowych *	Migotanie przedsionków
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, nudności, niestrawność	Wymioty, biegunka, suchość w ustach		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Uszkodzenie komórek wątroby, cholestaza wątrobowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, (pokrzywka, osutka), świąd,	Obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia				Priapizm

układu rozdrczego i piersi				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Ból w klatce piersiowej, obrzęk, uderzenia gorąca		

*Dalsze informacje, patrz punkt 4.4.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ich ciężkości.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być hospitalizowany i otrzymać standardowe leczenie, takie jak podanie płynów i leków naczynioskurczowych. Pacjent powinien leżeć na wznak.

W przypadku znacznego niedociśnienia właściwym leczeniem jest podanie leków naczynioskurczowych, działających bezpośrednio na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych.

Alfuzosyna jest trudna do usunięcia za pomocą dializy, z uwagi na wysoki stopień wiązania z białkami osocza. Należy rozważyć ewentualne płukanie żołądka, a następnie podanie węgla aktywnego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego.

Kod ATC: G04CA01

Alfuzosyna, substancja racemiczna, jest stosowaną doustnie pochodną chinazoliny, która wybiórczo blokuje postsynaptyczne receptory alfa-1-adrenergiczne. Badania *in vitro* wykazały, że działa ona wybiórczo na receptory alfa-1-adrenergiczne w trójkącie: pęcherz moczowy - cewka moczowa - gruczoł krokowy. Objawy kliniczne łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są związane nie tylko z wielkością gruczołu krokowego, lecz również z sympatykomimetycznymi impulsami nerwowymi, które w wyniku pobudzenia postsynaptycznych receptorów alfa-adrenergicznych zwiększają napięcie mięśni gładkich dolnego odcinka układu moczowego. Leczenie alfuzosyną prowadzi do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich, w wyniku czego następuje poprawa przepływu moczu.

Klinicznym dowodem wybiórczego działania na układ moczowy jest skuteczność kliniczna oraz korzystny profil bezpieczeństwa u mężczyzn leczonych alfuzosyną, w tym u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

U mężczyzn alfuzosyna poprawia parametry oddawania moczu poprzez zmniejszenie napięcia cewki moczowej oraz zmniejszenie oporu podczas wypływu moczu z pęcherza moczowego, co ułatwia opróżnianie pęcherza moczowego.

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego alfuzosyna:

- znacząco zwiększała maksymalny przepływ moczu (Q_{\max}) u pacjentów z $Q_{\max} < 15$ ml/s, średnio o 30%. Poprawa ta obserwowana była już od pierwszej dawki;
- znacząco zmniejszała napięcie wypieracza i zwiększała objętość wywołującą silną potrzebę oddania moczu;
- znacząco zmniejszała objętość zalegającego moczu.

Skuteczność działania na natężenie maksymalnego przepływu moczu obserwuje się przez okres do 24 godzin po zażyciu produktu leczniczego.

Efekty urodynamiczne prowadzą do złagodzenia objawów ze strony dolnego odcinka układu moczowego, takich jak objawy związane z zaleganiem moczu (podrażnienie) oraz wydalaniem moczu (zatrzymanie), co zostało jednoznacznie wykazane.

U pacjentów leczonych alfuzosyną obserwowano mniejszą częstość występowania ostrego zatrzymania moczu, niż u pacjentów nieleczonych. Ponadto, alfuzosyna znacznie zwiększała prawdopodobieństwo spontanicznej mikcji po usunięciu cewnika u mężczyzn z pierwszym epizodem ostrego zatrzymania moczu, związanym z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, w porównaniu z placebo, zmniejszając zapotrzebowanie na wykonanie zabiegu chirurgicznego w związku z nawrotem ostrego zatrzymania moczu w ciągu 3 do 6 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alfurion u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2). Nie wykazano skuteczności alfuzosyny chlorowodoru w dwóch badaniach przeprowadzonych z udziałem 197 pacjentów z wieku od 2 do 16 lat, z podwyższonym ciśnieniem wycieku wypieracza (LPP, ang. *leak point pressure*) ($LPP \geq 40$ cm H₂O) pochodzenia neurologicznego. Pacjentom podawano chlorowodorek alfuzosyny w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę lub 0,2 mg/kg mc./dobę stosując postacie odpowiednio dostosowane dla dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Alfuzosyna:

W przedziale dawek terapeutycznych alfuzosyna wykazuje farmakokinetykę liniową. Biodostępność po podaniu postaci o natychmiastowym uwalnianiu (2,5 mg) wynosi 64%. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 0,5-6 godzin po podaniu. Profil farmakokinetyczny charakteryzuje się dużymi międzyosobniczymi wahaniami (siedmiokrotność) stężenia produktu leczniczego w osoczu. Okres półtrwania w osoczu wynosi około 5 godzin (1-10 godzin). Profil farmakokinetyczny nie ulega zmianie, jeśli produkt jest przyjmowany z posiłkiem.

Wiązanie się z białkami osocza wynosi około 90%. Alfuzosyna eliminowana jest drogą metabolizmu, drogą nerek, a przypuszczalnie także z żółcią. Po intensywnej przemianie w wątrobie większość metabolitów wydalana jest z kałem (75 do 91%). Głównym izoenzymem wątrobowym, zaangażowanych w metabolizm alfuzosyny jest CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Żaden z metabolitów nie jest czynny farmakologicznie.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek objętość dystrybucji i klirens są zwiększone, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia stopnia wiązania z białkami, natomiast okres półtrwania jest niezmienny. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Obserwowano dwukrotne zwiększenie C_{\max} w osoczu oraz trzykrotne zwiększenie AUC. Biodostępność zwiększa się w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

U osób w podeszłym wieku biodostępność jest większa, co prowadzi do większych stężeń maksymalnych w osoczu. Okres półtrwania pozostaje jednak bez zmian.

Tabletki 10 mg o przedłużonym uwalnianiu:

U zdrowych ochotników w średnim wieku, średnia względna biodostępność wynosi 104,4% względem tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje się po 9 godzinach od podania, w porównaniu z 1 godziną w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 9 godzin.

Badania wykazały, że spójny profil farmakokinetyczny uzyskuje się, gdy produkt leczniczy podawany jest po posiłku.

W warunkach po posiłku średnie stężenie maksymalne (C_{max}) i minimalne (C_{trough}) wynosi, odpowiednio, 13,6 ng/ml (SD=5,6) i 3,2 ng/ml (SD=1,6). Średnia wartość AUC_{0-24} wynosi 194 ng · h/ml (SD=75).

W porównaniu do zdrowych ochotników w średnim wieku, parametry farmakokinetyczne (C_{max} i AUC) u osób starszych nie są zwiększone.

W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie wartości C_{max} i AUC są umiarkowanie zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, bez zmiany pozornego okresu półtrwania w fazie eliminacji. Ta zmiana profilu farmakokinetycznego nie jest uważana za istotną klinicznie u pacjentów z klirensiem kreatyniny >30 ml/min.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza

Uwodorniony olej roślinny

Powidon (K-30)

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Karbomery

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium: 10, 20, 30, 50, 60 lub 90 tabletek.

Pojemnik z HDPE zakrętką z PP: 30 lub 90 tabletek.

Pojemnik zawiera środek pochłaniający wilgoć.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą się znajdować w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23397

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.09.2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.10.2020

9. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.07.2022