

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alfabax, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg alfuzosyny chlorowodoru (*Alfuzosini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki barwy białej do białawej, okrągłe, niepowlekane, dwuwypukłe, z wygładzonymi krawędziami, z wytłoczonym napisem 'RY 10' na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie czynnościowych objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ŁRGK) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Leczenie wspomagające ostrego zatrzymania moczu związanego z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego w połączeniu z założeniem cewnika.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Łagodny rozrost gruczołu krokowego: zalecana dawka to jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu 10 mg na dobę.

Ostre zatrzymanie moczu: jedna tabletki 10 mg na dobę, po posiłku, stosowana od dnia założenia cewnika. Skuteczność w długotrwałym leczeniu ostrego zatrzymania moczu nie została ustalona.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Zalecana dawka jest taka sama jak dla pacjentów dorosłych.

Badania farmakokinetyczne i bezpieczeństwa klinicznego nie wykazały konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniem czynności 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.

Alfuzosyny 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 niewydolnością wątroby

Alfuzosyna w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 10 mg jest przeciwwskazana u pacjentów z niewydolnością wątroby. Produkty zawierające małą dawkę alfuzosyny chlorowodoru można stosować u pacjentów z niewydolnością 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.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie należy kruszyć, żuć ani dzielić (patrz punkt 4.4).

Pierwszą dawkę należy przyjąć tuż przed snem. Tabletkę należy przyjmować każdego dnia bezpośrednio po tym samym posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na alfuzosynę, inne chinazoliny (np. terazosynę, doksazosynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niedociśnienie ortostatyczne w wywiadzie.
- Niewydolność wątroby.
- Leczenie skojarzone z innymi alfa-1-adrenolitykami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Alfuzosyny 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.
- Przed rozpoczęciem leczenia alfuzosyną pacjenta należy poddać badaniu w celu wykluczenia innych chorób, które mogą powodować objawy podobne do tych wywoływanych przez łagodny rozrost gruczołu krokowego.
- Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Alfabax u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnadciśnieniowe 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. Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia takich objawów. Jeżeli wystąpią, pacjent powinien się położyć i leżeć do czasu całkowitego ustąpienia objawów.
- Po wprowadzeniu leku 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).
- Należy zachować ostrożność w przypadku podawania alfuzosyny pacjentom, u których wystąpiło ciężkie niedociśnienie w odpowiedzi na inne leki alfa-1-adrenolityczne.

- U pacjentów z chorobami serca należy kontynuować leczenie niewydolności wieńcowej biorąc pod uwagę fakt, iż jednoczesne podawanie azotanów i alfuzosyny może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego. Leczenie alfuzosyną należy przerwać w przypadku nawrotu dławicy piersiowej.
- Podobnie jak wszystkie alfa-1-adrenolityki, alfuzosynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ostrą niewydolnością serca.
- Alfuzosynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki hipotensyjne. U pacjentów z nadwrażliwością na inne leki alfa-1-adrenolityczne zaleca się stopniowe rozpoczynanie leczenia. Należy regularnie wykonywać pomiary ciśnienia tętniczego, w szczególności na początku leczenia.
- 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 odstępn QTc.
- 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-1-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-1-adrenolityki.
- Pacjentów należy poinformować, aby połykali tabletkę w całości. Nie należy przyjmować leku w inny sposób: kruszyć, miażdżyć lub żuć. Nieprawidłowe przyjmowanie leku może prowadzić do niewłaściwego uwalniania i wchłaniania substancji czynnej z ryzykiem przedwczesnego wystąpienia działań niepożądanych.
- Produkt zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane terapie skojarzone

- leki alfa-1-adrenolityczne (patrz punkt 4.3).

Terapie skojarzone, które należy rozważyć

- leki hipotensyjne (patrz punkt 4.4),
- produkty zawierające azotany (patrz punkt 4.4),
- silne inhibitory enzymu CYP3A4 (ketokonazol, itraconazol, inhibitor proteazy (rytonawir), klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna i nefazodon) zwiększają stężenie alfuzosyny w osoczu oraz zwiększają ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

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

Wartości C_{max} i AUC alfuzosyny, po podaniu pojedynczej dawki wraz z jedzeniem, ulegały odpowiednio 2,3-krotnemu oraz 3,0-krotnemu wzrostowi po 8 dniach stosowania 400 mg ketokonazolu na dobę (patrz punkt 5.2).

Zastosowanie znieczulenia ogólnego u pacjentów leczonych alfuzosyną może prowadzić do wystąpienia znaczącego niedociśnienia tętniczego. Zaleca się odstawienie leku na 24 godziny przed zabiegiem operacyjnym.

Inne rodzaje interakcji

U zdrowych ochotników nie zaobserwowano interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych pomiędzy alfuzosyną a następującymi lekami: warfaryną, digoksyną, hydrochlorotiazylem i atenololem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy ze względu na wskazania do stosowania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych, jak zawroty głowy, w tym pochodzenia błędnikowego, osłabienie oraz astenia, w szczególności na początku leczenia. Należy to wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem są zawroty głowy, które występują u około 5% leczonych pacjentów.

Działania niepożądane, których związek z leczeniem został uznany za prawdopodobny, zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją narządową i całkowitą częstością występowania. Częstość występowania została sklasyfikowana w następujący sposób:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($> 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)

rzadko ($> 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość			
	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego				neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego			obrzęk naczyniowo-nerwowy	
Zaburzenia układu nerwowego	omdlenie/zawroty głowy, ból głowy	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ospałość		
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt

				4.4)
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej	dławica piersiowa u pacjentów z chorobami tętnic wieńcowych (patrz punkt 4.4)	migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4) (przede wszystkim na początku leczenia z zastosowaniem zbyt wysokiej dawki, lub po wznowieniu leczenia po krótkiej przerwie), omdlenie (przede wszystkim na początku leczenia z zastosowaniem zbyt wysokiej dawki, lub po wznowieniu leczenia po krótkiej przerwie)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie błony śluzowej nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha, niestrawność	wymioty, biegunka, suchość w ustach		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			hepatotoksyczność	uszkodzenie komórek wątroby, cholestaza wątrobowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd, osutka, pokrzywka		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nierzywanie moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia	obrzęk (patrz punkt 4.4), uogólnione złe samopoczucie, uderzenia gorąca		

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 181C, PL-02 222 Warszawa,
Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjent powinien być hospitalizowany, leżeć na wznak i otrzymać standardowe leczenie podtrzymujące stosowane w przypadku niedociśnienia. Właściwym antidotum jest lek obkurczający naczynia krwionośne, który działa bezpośrednio na mięśnie gładkie w naczyniach krwionośnych, taki jak noradrenalina.

Należy rozważyć płukanie żołądka i (lub) podawanie węgla leczniczego. Alfuzosyna nie daje się łatwo usunąć z organizmu za pomocą dializy ze względu na silne wiązanie z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora alfa-adrenergicznego. Kod ATC: G04C A01
Alfuzosyna

Alfuzosyna, związek będący racematem, jest stosowaną doustnie pochodną chinazoliny, która wybiórczo blokuje postsynaptyczne receptory alfa-1-adrenergiczne. Badania *in vitro* wykazały, że substancja działa wybiórczo na receptory alfa-1-adrenergiczne w trójkącie pęcherza moczowego, cewce moczowej oraz gruczole krokowym. 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 pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Alfuzosyna może umiarkowanie obniżać ciśnienie krwi.

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.

U pacjentów leczonych alfuzosyną obserwowano mniejszą częstość ostrego zatrzymania moczu w porównaniu z pacjentami nieleczonymi.

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, wywołując silną potrzebę oddania moczu;
- znacząco zmniejszała objętość zalegającego moczu.

Skuteczność działania na natężenie maksymalnego przepływu moczu obserwowana jest przez okres do 24 godzin po zażyciu leku.

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 zaobserwowano niższą częstość występowania ostrego zatrzymania moczu niż u pacjentów nieleczonych. Alfuzosyna w dawce 10 mg wykazywała zwiększenie prawdopodobieństwa mikcji u pacjentów z pierwszym epizodem ostrego zatrzymania moczu związanym z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. W podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 357 pacjentów po usunięciu cewnika, mikcja wystąpiła u 61,9% pacjentów leczonych alfuzosyną oraz u 47,9% z grupy otrzymującej placebo ($p = 0,012$). To względne zwiększenie o 29% ilości pacjentów, którzy mieli mikcje jest klinicznie istotne, ponieważ większy odsetek pacjentów może być wypisanych ze szpitala bez cewnika.

W grupie wysokiego ryzyka (ilość usuniętego moczu > 1000 ml) względne zwiększenie liczby pacjentów z mikcją w grupie stosującej alfuzosynę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo było nawet większe od klinicznie istotnej zmiany ogólnych danych.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania alfuzosyny u dzieci ani u młodzieży (patrz punkt 4.2).

Skuteczność alfuzosyny chlorowodoru nie została wykazana w dwóch badaniach przeprowadzonych z udziałem 197 pacjentów z wieku od 2 do 16 lat, z podwyższonym ciśnieniem wycieku wypieracza (LPP, *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

W przedziale dawek terapeutycznych alfuzosyna wykazuje farmakokinetykę liniową. Profil kinetyczny stężenia leku w osoczu charakteryzuje się dużymi wahaniami międzyosobniczymi. Wchłanianie wzrasta, gdy lek jest podawany po posiłku.

Wchłanianie

Po podaniu pierwszej dawki (po posiłku) średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 7,72 ng/ml, AUC_{inf} wynosiło 127 ng x godz./ml (po posiłku), a t_{max} 6,69 godziny (po posiłku). W stanie stacjonarnym (po posiłku) średnia wartość AUC w przedziale dawkowania (AUC_{τ}) wynosiła 145 ng x godz./ml, średnie C_{max} wynosiło 10,6 ng/ml, a C_{min} 3,23 ng/ml.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 90%. Objętość dystrybucji alfuzosyny u zdrowych ochotników wynosi 2,5 l/kg. Wykazano lepszą dystrybucję substancji w gruczole krokowym w porównaniu z osoczem.

Wydalenie

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 8 godzin. Alfuzosyna jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie (różne szlaki), metabolity są wydane drogą nerkową i prawdopodobnie również z żółcią, 75-91% dawki doustnej wydane jest w kale, 35% w postaci niezmienionej, a pozostała część w postaci metabolitów, co wskazuje, że część wydania odbywa się z udziałem żółci. Około 10% dawki wydane jest z moczem w postaci niezmienionej. Żaden z metabolitów nie jest czynny farmakologicznie.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Objętość dystrybucji i klirens rosną w przypadku zaburzenia czynności nerek, prawdopodobnie z powodu zmniejszonego wiązania z białkami. Okres półtrwania pozostaje jednak niezmienny. Powyższa zmiana w profilu farmakokinetycznym nie jest uznawana za klinicznie znaczącą. Dlatego też nie powoduje konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby okres półtrwania wydłuża się. Maksymalne stężenie w osoczu ulega podwojeniu, a biodostępność wzrasta w porównaniu z wartościami u młodych zdrowych ochotników. Alfuzosyna w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 10 mg jest przeciwwskazana w niewydolności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

W porównaniu do zdrowych ochotników w średnim wieku, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz dostępność biologiczna (AUC) nie wzrastają u pacjentów w podeszłym wieku. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) pozostaje niezmienny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję u mężczyzn, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W zakresie stężeń klinicznych alfuzosyna wydłużała *in vitro* potencjalny okres działania oraz długość trwania odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon
Talk
Magnezu stearynian
Hypromelozę
Hydroksypropyloceluloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium.
Wielkości opakowań: 10, 30 i 90 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie ma szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16162

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.11.2014 r.