

Alfuzosine G04CA01, maart 2018

Indicatie

Functionele symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH).

Standpunt Ephor

Alfuzosine wordt door Ephor geadviseerd voor de behandeling van symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH), vergelijkbaar met andere alfablokkers. De klinische relevantie van het effect is beperkt.

Alfuzosine is geregistreerd voor functionele symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH).^(1,2) Alfuzosine is sinds 1990 internationaal in de handel.

Alfuzosine is een selectieve postsynaptische α 1-blokker. Bij benigne prostaathyperplasie kan door α -adrenerg receptorantagonisme de tonus van het spierweefsel van de prostaat en urinewegen worden beïnvloed, waardoor de urinestroom verbetert.⁽³⁾

Ervaring: Alfuzosine is in RCTs bij een klein aantal ouderen bestudeerd.

Effectiviteit:

BPH: Het gebruik van alfuzosine (10 en 15 mg) zorgt in vergelijking met placebo voor een significante verbeteringen ten opzichte van de baseline voor de eindpunten Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS). De gemiddelde piek in urine flow rate nam toe en de kwaliteit van leven nam significant toe bij het gebruik van alfuzosine in vergelijking met placebo.

Alfuzosine (10 mg) zorgt bij oudere mannen niet overtuigend voor een verbetering op de eindpunten acute urine retentie (AUR) of een AUR/prostaat (BPH) operatie.

Bijwerkingen:

Vaak gastro-intestinale bijwerkingen. Duizeligheid kan soms voorkomen (vaker bij directe afgifte tabletten). Ouderen (>75 jaar) lopen het grootste risico op orthostatische hypotensie. Het "Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom" (IFIS) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij het gebruik van alfa-1-blokkers.

Interactiepotentieel: klein met < 10 geneesmiddelen (groepen).

Farmacokinetiek: geen studies bij ouderen.

Dosering: geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Gebruiksgemak: de tablet met gereguleerde afgifte moet met ruim water worden ingenomen en in zijn geheel worden doorgeslikt; niet kauwen, delen of fijnmalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïnccludeerd: ≥ 65 jaar: 161 mannen. ⁽⁴⁾

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2016)?

65-69 jaar: 7.027 mannen

70-74 jaar: 8.136 mannen

75-79 jaar: 6.924 mannen

≥80 jaar: 10.029 mannen

Effectiviteit

Alfuzosine is gedurende 12 weken onderzocht in een RCT bij 536 mannen (43% ≥ 65 jaar) met Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) en BPH, aan wie alfuzosine 10 mg (n≥65 jaar=78), alfuzosine 15 mg (n≥65 jaar =83) of placebo (n≥65 jaar=227) werd toegediend. Alfuzosine 10 mg (-3,6±4,8 p=0,001) en 15 mg (3,4±5,7 p=0,004) verbeterde statistisch significant de Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS) ten opzichte van de baseline in vergelijking met placebo(-1,6±5,8). De gemiddelde piek in urine flow rate nam toe bij het gebruik van beide sterktes alfuzosine (10 mg: +1,1 ml/s; 15 mg: +1,0 ml/s) in vergelijking met placebo (0,0 ml/s, p=0,0006). De kwaliteit van leven verbeterde significant bij het gebruik van beide sterktes alfuzosine (10 en 15 mg: -0,7; -18%) in vergelijking met placebo (-0,3; -8%).(4)

In twee praktijkstudies bij patiënten met BPH of LUTS is alfuzosine vergeleken met placebo.

- Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 66,8 jaar) gedurende 6 maanden, was bij het gebruik van alfuzosine (10 mg) in vergelijking met placebo de noodzaak voor een BPH-operatie (OR 0,65 95% BI 0,30-1,40) of een spoedoperatie vanwege een relapse van acute urine retentie (OR 0,65 95% BI 0,28-1,51) vergelijkbaar.(5)
- Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 68,6 jaar), gedurende 2 jaar zorgde alfuzosine (5 mg 2x daags) in vergelijking met placebo vaker voor het weer op gang komen van de mictie (OR 0,86 95% BI 0,38-1,98). In een vervolg open-label studie kregen 33 patiënten die weer mictie hadden, alfuzosine (10 mg) toegediend. Van deze 33 patiënten moesten 13 patiënten een prostaatoperatie ondergaan en stierven 3 patiënten. Het gebruik van alfuzosine had een klein effect.(6)

In twee 'real-life' praktijkstudies werd alfuzosine (10 mg) bij patiënten met LUTS, verdacht van BPH, onderzocht.

- Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 67,6 jaar), gedurende 3 jaar, zorgde alfuzosine (10 mg) voor een verbeterde IPSS met 6,4 punten (-33,4%) ten opzichte van de baseline (p<0,001). Significante verbeteringen (p<0,001) ten opzichte van de baseline traden op bij nycturie (-0,8; -25,5%) en bother score (kwaliteit van leven schaal)(-1,7; -40,7%). (7)
- Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 67,3 jaar), gedurende 2 jaar, zorgde alfuzosine (10 mg) voor een verbeterde totale IPSS met 7 punten (-38,5%) ten opzichte van de baseline (p<0,001). Significante verbetering (p<0,001) in nycturie (-0,9; -30%) en bother score (-1,8; -43%) ten opzichte van baseline traden op.(8)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Acute urine retentie – BPH-operatie

- Er moeten 14 patiënten met AUR behandeld worden met alfuzosine (10 mg/dag) gedurende 6 maanden om 1 event (BPH operatie) meer te voorkomen dan met placebo.(5)

Acute urine retentie – BPH-spoedoperatie

- Er moeten 17 patiënten met AUR behandeld worden met alfuzosine (10 mg/dag) gedurende 6 maanden om 1 event (AUR relapse - spoedoperatie) meer te voorkomen dan met placebo.(5)

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De time tot effect is voor alfuzosine rond de 6 maanden.(5)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Nee.

Bijwerkingen en veiligheid

Bijwerkingen en Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Alfuzosine (10 mg/dag) in vergelijking met placebo zorgt vaker voor het optreden van een bijwerking gerelateerd aan vasodilatie (zoals duizeligheid, hypotensie) (OR 3,13 95% BI 0,37- 26,48).(5) Het “Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom” (IFIS) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij het gebruik van alfa-1-blokkers.(2)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten (speciaal de patiënt ouder dan 75 jaar) en patiënten die medicatie voor cardiovasculaire aandoeningen krijgen, lopen het grootste risico op (orthostatische) hypotensie.(1,2)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

Nee.

Duizeligheid

Ja (soms:0,1-1%).

Valneiging en/of motorische functie

Soms (0,1-1%) kan orthostatische hypotensie, slaperigheid, vertigo of duizeligheid optreden. Deze bijwerkingen komen bij directe afgifte tabletten (2,5 mg) vaker (1-10%) voor. Door deze bijwerkingen kan het valrisico worden vergroot.

Sedatieve effecten

Nee.

Orthostatische effecten.

Ja, soms (0,1-1%) kan orthostatische hypotensie optreden.

Invloed op voedselinname

Ja, vaak (1-10%) kunnen maag- en darmklachten zoals misselijkheid, buikpijn of een droge mond optreden. Braken is ook gemeld als bijwerking (frequentie niet bekend).

Hemostase

Neutropenie en trombocytopenie zijn gemeld als bijwerking (frequentie niet bekend).

Cardiovasculaire bijwerkingen

Alfuzosine heeft het een bloeddrukverlagend effect. Zeer zelden (< 0,01%) angina pectoris bij coronaire insufficiëntie.

Cognitie

Frequentie niet bekend: Ischemische hersenaandoeningen bij patiënten met onderliggende cerebrovasculaire verstoringen zijn gemeld.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Alfuzosine kan vaak gastro-intestinale bijwerkingen geven. Duizeligheid kan soms ook voorkomen (vaker bij directe afgifte tabletten). Alfuzosine heeft het een bloeddrukverlagend effect. Ouderen (>75 jaar) lopen het grootste risico op orthostatische hypotensie. Anticholinerge bijwerkingen treden niet op. Het "Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom" (IFIS) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij het gebruik van alfa-1-blokkers.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Ja, alfuzosine heeft interacties met:

- HIV-proteaseremmers/cobicistat
- fosfodiesteraseremmers
- bètablokkers/ca-antagonisten
- Boceprevir + gecontra-indiceerde middelen
- Dasabuvir/ viekirax + let op middelen

De SPC's van alfuzosine vermelden belangrijke geneesmiddelen interacties met:

- Gelijktijdig gebruik met alfa1-receptorblokkers
- Combinatie met antihypertensiva en nitraten moet rekening worden gehouden met het doseringsadvies vanwege de mogelijkheid van hypotensie
- Sterke CYP3A4 remmers zoals ketoconazol, itraconazol en ritonavir, aangezien alfuzosine bloedspiegels hierdoor worden verhoogd
- Algemene anesthetica: toediening van een algemeen anestheticum aan een patiënt die alfuzosine gebruikt kan leiden tot een instabiele bloeddruk.

Het interactiepotentieel is matig: klinisch relevante interacties met: < 10 geneesmiddelen (groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Het “Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij het gebruik van alfa-1-blokkers. Omdat IFIS tijdens cataractoperaties tot verdere procedurele complicaties kan leiden, moet (eerder) gebruik van alfa-1-blokkers vóór de operatie aan de oogchirurg worden gemeld.

Farmacokinetiek

Alfuzosine wordt gemetaboliseerd in de lever door voornamelijk CYP3A4 tot onwerkzame metabolieten. De eliminatie is hoofdzakelijk met de feces, ook met de urine. De eliminatiehalfwaardetijd is 3-5 uur (2,5 mg) en 9 uur (XR).

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet gevonden.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet gevonden.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee. De biologische beschikbaarheid is ca. 65% (tablet 2,5 mg).

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Dosis

1 keer per dag na het avond eten innemen.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons? Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: Vanwege het ontbreken van klinische veiligheidsgegevens, mag de 10 mg tablet niet worden gebruikt met ernstig verminderde nierfunctie (creatineklaring < 30 ml/min).(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: Bij milde tot matige lever insufficiëntie: begin dosering 2,5 mg/dag en indien nodig verhogen tot 2 maal 2,5 mg/dag. De eerste dosis van 2,5 mg dient voor het slapen in te worden genomen. (1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1 keer per dag de tablet na het avond eten innemen. De tablet in zijn geheel met voldoende vloeistof doorslikken (bijvoorbeeld een glas water). De tablet met verlengde afgifte moet niet gemalen, gekauwd of gedeeld worden. De grootte van de tabletten staat niet in de SmPC vermeld.(2)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Oudere patiënten moeten extra voorzichtig zijn. Bij ouderen is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van een lage bloeddruk en gerelateerde bijwerkingen. De aanvangsdosis voor volwassenen ouder dan 65 jaar is 1 tablet van 2,5 mg 2 keer per dag ('s ochtends en 's avonds). De gebruikelijke dosis is 1 tablet alfuzosine 10 mg per dag. De dosering hoeft niet te worden aangepast voor ouderen (> 65 jaar).(1,2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Als angina pectoris voor komt of verergert moet de alfuzosinebehandeling worden gestopt. Toediening van anesthetica aan een patiënt die met alfuzosine behandeld wordt kan leiden tot ernstige hypotensie. Aanbevolen wordt om 24 uur voor de operatie te stoppen met de tabletten.(1,2)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) alfuzosine (2,5 mg):
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,13689
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) alfuzosine (10 mg):
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,23923
3. Farmacotherapeutisch Kompas: Alfuzosine:
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/alfuzosine#dosering>
4. Roehrborn CG. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology*. 2001 Dec;58(6):953-9.
5. McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG; Alfaur study group. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology*. 2005 Jan;65(1):83-9.
6. Shah T, Palit V, Biyani S, Elmasry Y, Puri R, Flannigan GM. Randomised, placebo controlled, double blind study of alfuzosin SR in patients undergoing trial without catheter following acute urinary retention. *Eur Urol*. 2002 Oct;42(4):329-32.
7. Vallancien G, Emberton M, Alcaraz A, Matzkin H, van Moorselaar RJ, Hartung R, Harving N, Elhilali M; ALF-ONE Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily for treating benign prostatic hyperplasia: a 3-year experience in real-life practice. *BJU Int*. 2008 Apr;101(7):847-52.
8. Elhilali M, Emberton M, Matzkin H, van Moorselaar RJ, Hartung R, Harving N, Alcaraz A, Vallancien G; ALF-ONE Study Group. Long-term efficacy and safety of alfuzosin 10 mg once daily: a 2-year experience in 'real-life' practice. *BJU Int*. 2006 Mar;97(3):513-9.