

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xatral Uno 10 mg tabletten met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is alfuzosine. Iedere tablet bevat 10 mg alfuzosinehydrochloride. Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 41,4 mg gehydrogeneerde ricinusolie. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gele, ronde, dubbelbolle tablet, met verlengde afgifte, bestaande uit 3 lagen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische Indicaties

Behandeling van de functionele symptomen van een goedaardige hypertrofie van de prostaat. Ondersteunende behandeling bij de urethrale katheterisatie in geval van een acute urinaire retentie geassocieerd aan een goedaardige hypertrofie van de prostaat.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 1 tablet van 10 mg per dag, in te nemen na de maaltijd.

In geval van acute urinaire retentie: 1 tablet van 10 mg per dag, in te nemen na de maaltijd, vanaf de eerste dag van katheterisatie.

Nierinsufficiëntie

Aangezien er geen klinische veiligheidsgegevens beschikbaar zijn bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30ml/min), mag alfuzosine 10 mg tabletten met verlengde afgifte niet toegediend worden aan deze patiëntengroep.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Xatral bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 16 jaar is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Bijgevolg is Xatral niet aangewezen voor gebruik bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

De tabletten moeten zonder kauwen worden ingeslikt.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Antecedenten van orthostatische hypotensie.
- Combinatie met andere alfa-1-blokkers.
- Leverinsufficiëntie.
- Gelijktijdige toediening van ritonavir alleen of in combinatie met ombitasvir/paritaprevir, lopinavir, nirmatrelvir.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Zoals met alle α_1 -blokkers, kan orthostatische hypotensie zich voordoen de eerste uren na de inname van het middel, vooral in het begin van de behandeling, met name bij personen behandeld met anti-hypertensiva. Deze gaat al dan niet gepaard met symptomen (gewaarwording van vertigo, vermoeidheid, zweten).

In dit geval moet de patiënt in liggende houding worden gebracht tot het volledig verdwijnen van de symptomen.

Deze symptomen zijn tijdelijk en beletten doorgaans de verdere behandeling niet na aanpassing van de posologie.

Tijdens post-marketing bewaking werd een uitgesproken bloeddrukdaling gerapporteerd bij patiënten met vooraf bestaande risicofactoren (zoals onderliggende hartziekten en/of gelijktijdige behandeling met anti-hypertensieve middelen).

Gevorderde leeftijd is een bijdragende risicofactor voor de ontwikkeling van ernstige hypotensie.

De patiënt moet geïnformeerd worden over de mogelijkheid van het optreden van deze incidenten.

Alfuzosine moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die lijden aan symptomatische orthostatische hypotensie of die behandeld worden met antihypertensieve middelen of nitraatderivaten (zie rubriek 4.5). De bloeddruk moet regelmatig worden opgevolgd, vooral in het begin van de behandeling.

Patiënten met congenitale QTc verlenging, met een bekende voorgeschiedenis van verworven QTc verlenging of die geneesmiddelen innemen waarvan bekend is dat ze het QTc interval verlengen, moeten geëvalueerd worden voor en tijdens de toediening van alfuzosine.

Gebruiksvoorzorgen

Personen met antecedenten van overgevoeligheid voor α -1-blokkers.

Alfuzosine moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die reeds eerder een ernstige hypotensieve reactie hebben vertoond na de inname van een andere α -blokker (zie rubriek 4.5).

Bij coronaire patiënten zou de specifieke behandeling van coronaire insufficiëntie moeten voortgezet worden. Als angina pectoris terug zou optreden of zou verergeren, zou alfuzosine moeten stopgezet worden.

Het is onontbeerlijk om prostaatkanker uit te sluiten voor de behandeling aan te vatten, vooral omdat de eerste symptomen ervan lijken op deze van een goedaardige prostaathypertrofie.

Zoals met alle alfa1-receptor blokkers, moet alfuzosine met voorzichtigheid toegediend worden bij patiënten met acute hartinsufficiëntie.

Zoals andere alfa-adrenerge antagonisten, is alfuzosine geassocieerd met priapisme (aanhoudende pijnlijke erectie die niet gerelateerd is aan seksuele activiteit). Omdat deze toestand kan leiden tot permanente impotentie als ze niet goed behandeld wordt, moeten patiënten geïnformeerd worden over de ernst van de toestand (zie rubriek 4.8).

Het Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS, een variant van het kleine pupilsyndroom) werd waargenomen tijdens cataractchirurgie bij sommige patiënten onder behandeling met sommige alfa-1-blokkers of die vroeger hiermee werden behandeld.

Hoewel het risico op dit fenomeen zeer gering lijkt te zijn met Xatral, moeten de oftalmologische chirurgen, voor de cataractoperatie, geïnformeerd worden over het huidige of vroegere gebruik van alfa-1-blokkers, aangezien IFIS kan leiden tot een verhoogd risico op complicaties tijdens de operatie. De oftalmologen moeten erop voorbereid zijn om hun chirurgische techniek eventueel aan te passen.

Gelijktijdig gebruik van alfuzosine en krachtige CYP3A4 remmers (zoals itraconazol, ketoconazol, protease inhibitoren, clarithromycine, telithromycine en nefazodon) moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Alfuzosine zou niet gelijktijdig mogen gebruikt worden met CYP3A4 remmers waarvan bekend is dat ze het QTc interval verlengen (bvb. Itraconazol en clarithromycine); een tijdelijke stopzetting van de alfuzosinebehandeling is aangeraden wanneer een behandeling met dergelijke geneesmiddelen wordt opgestart.

Gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase-5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en Xatral kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie. Om het risico op het ontwikkelen van posturale hypotensie te minimaliseren dient de patiënt stabiel te zijn onder alfablokker behandeling voordat begonnen wordt met fosfodiësterase-5-remmers.

Xatral Uno 10 mg tabletten met verlengde afgifte bevatten gehydrogeneerde ricinusolie die kan maagklachten en diarree veroorzaken.

De patiënten moeten geïnformeerd worden dat de tablet in zijn geheel moet ingenomen worden. Elke andere manier van inname (kauwen, pletten, bijten, verpulveren of vermalen) moet vermeden worden want dit kan leiden tot een onaangepaste vrijgave en dus absorptie van het actief bestanddeel. Dit kan vroegtijdige ongewenste effecten veroorzaken.

Ouderen

Xatral moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan ouderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tegenaangewezen combinaties:

- Andere α_1 -blokkers (zie rubriek 4.3).
- Ritonavir alleen of in combinatie met ombitasvir/paritaprevir, lopinavir en nirmatrelvir (zie rubriek 4.3).

Niet aangeraden combinaties:

Krachtige CYP3A4 remmers zoals itraconazol, ketoconazol, protease inhibitoren, clarithromycine, telithromycine en nefazodon aangezien de alfuzosine bloedspiegels kunnen verhoogd zijn (zie rubriek 4.4).

In acht te nemen combinaties :

- Antihypertensiva (cfr. rubriek 4.4)
- Nitraatderivaten (cfr. rubriek 4.4)
- Algemene anesthetica: de toediening van een algemeen anestheticum aan een patiënt die behandeld wordt met alfuzosine, kan aanleiding geven tot een instabiele bloeddruk.
- Gelijktijdig gebruik van fosfodiesterase-5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en Xatral kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4).
- Geneesmiddelen die bekend staan om het QTc interval te verlengen (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over een effect op de rijvaardigheid of het gebruik van machines. Effecten zoals slaperigheid, hypotensie, vertigo, duizeligheid en asthenie kunnen optreden en vooral in het begin van de behandeling. Met deze effecten moet rekening gehouden worden voor het besturen van voertuigen en het gebruik van machines.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn vermeld in de tabel hieronder volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentiecategorieën. De CIOMS frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-					Neutropenie;

Systeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
aandoeningen					trombocyto-penie
Zenuwstelselaandoeningen	Gevaarwording van vertigo; hoofdpijn; zwakte; vermoeidheid; duizeligheid.	Syncope, vertigo			
Oogaandoeningen					Intraopera-tive floppy iris syndrome (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen		Tachycardie		Angina pectoris bij coronaire patiënten (zie rubriek 4.4)	Atrium fibrilleren
Bloedvataandoeningen		Warmte-opwellingen; hypotensie (orthostatische) (zie rubriek 4.4).			
Ademhalingsstelsel-aandoeningen		Rhinitis			
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid; Buikpijn; maagpijn	Diarree; Braken			
Lever- en galaandoeningen					Hepatocellu-lair letsel; cholestatische leverziekte.
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag; jeuk		Urticaria; angio-oedeem	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					Priapisme
Algemene aandoeningen	Asthenie	Pijn in de borst; oedeem			

De volgende bijwerkingen werden beschreven met de vorm Xatral Retard 5 mg en zijn niet uit te

sluiten met de vorm Xatral Uno 10 mg:

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: slaperigheid

Oogaandoeningen:

Soms: abnormaal zicht

Algemene aandoeningen

Vaak: malaise

Hartaandoeningen

Soms: palpaties

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: droge mond

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling
Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

De belangrijkste tekenen van overdosering zijn hypotensie en zijn mogelijke complicaties.

In geval van overdosering moet de patiënt in het ziekenhuis opgenomen worden en moet een klassieke behandeling van hypotensie worden ingesteld (vasculaire vulling en vasopressoren).

In geval van significante hypotensie, mag de aangepaste corrigerende behandeling bestaan uit een vasoconstrictor die direct inwerkt op de vasculaire spiervezels.

Wegens de hoge binding aan eiwitten is alfuzosine moeilijk dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen:

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddel gebruikt in geval van goedaardige prostaathypertrofie. ATC-code: G04C A 01

Alfuzosine is een derivaat van quinazoline, dat actief is langs orale weg.

Het is een selectieve antagonist van de postsynaptische alfa-1-adrenerge receptoren. In farmacologische studies uitgevoerd in vitro werd de selectiviteit van alfuzosine voor de alfa-1-receptoren ter hoogte van het trigonum van de blaas, de urethra en de prostaat bevestigd.

Studies in vivo bij dieren geven aan dat alfuzosine de uretrale druk en derhalve de resistentie tegen de mictie vermindert.

In geval van een goedaardige hypertrofie van de prostaat is het optreden en de intensiteit van functionele urinaire verschijnselen niet alleen gebonden aan het volume van de prostaat maar ook aan de sympathische (nerveuze) tonus.

Een alfa-adrenerge bezenuwing werd aangetoond ter hoogte van de gladde spieren van het stroma van de prostaat. Alfuzosine vertoont een weefsel distributie selectief voor de prostaat. De hypertrofie van het stroma van de prostaat betreft het gladde spierweefsel. Een stimulatie van postsynaptische alfa1-receptoren verhoogt de spiertonus van de urinewegen terwijl een blokkering van deze receptoren door alfuzosine tot een ontspanning van de gladde spiervezels leidt.

Alfuzosine vertoont een zekere mate van urologische selectiviteit: de inhibitie van de hypertonische respons van de urethra verschijnt vroegtijdiger dan het effect op de vaatwanden.

Bij de mens verbetert alfuzosine de evacuatieparameters doordat het de urethrale tonus en de weerstand ter hoogte van de blaashals vermindert; hierdoor bevordert het de blaaslediging. Klinische placebogecontroleerde studies bij patiënten met benigne prostaathypertrofie toonden aan dat alfuzosin :

- het maximale debiet (Qmax) significant verhoogt bij patiënten waarbij de $Q_{max} \leq 15$ ml/s bedraagt, met gemiddeld 30 %. Deze verbetering wordt waargenomen vanaf de eerste dosis.
- de detrusordruk significant verlaagt en het volume verhoogt wat leidt tot een sterke mictiebehoefte.
- het residuele volume significant vermindert.

Deze positieve urodynamische effecten leiden tot een duidelijk aangetoonde verbetering van de symptomen van de lagere urinewegen, zowel op het vlak van de vulling (irritatieve klachten) als van de evacuatie (obstructieve klachten).

Bij behandelde patiënten is de frequentie van acute urineretentie verminderd in vergelijking met niet behandelde patiënten. Bovendien verhoogt alfuzosine significant het aantal succesvolle gevallen van spontane mictie na het wegnemen van de catheter bij mannen die een acute urinaire retentie doormaken te wijten aan goedaardige prostaathypertrofie.

Pediatrische patiënten

Xatral is niet aangewezen voor gebruik bij pediatrische patiënten.(zie rubriek 4.2)

De werkzaamheid van alfuzosinehydrochloride werd niet aangetoond in de twee studies die uitgevoerd werden bij 197 patiënten van 2 tot 16 jaar met een gestegen detrusor leak point pressure (LPP $\geq$ 40 cm H₂O) van neurologische aard. De patiënten werden behandeld met

alfuzosinehydrochloride 0,1 mg/kg/dag of 0,2 mg/kg/dag met aangepaste pediatrische formuleringen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Gemiddeld bedraagt de relatieve biodisponibiliteit van Xatral Uno 10 mg tabletten met verlengde afgifte 104,4 % in vergelijking met de formulering met onmiddellijke vrijstelling (2,5 mg 3 maal per dag) bij gezonde vrijwilligers van middelbare leeftijd en de maximale plasmaspiegels worden bereikt 9 uur na toediening.

De studies toonden een logisch farmacokinetisch profiel indien het product werd toegediend na de maaltijd.

Distributie

De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 90 %, 68,2 % aan serumalbumine en 52,5 % aan α_1 -glycoproteïnen in het serum.

Biotransformatie

Alfuzosine wordt in hoge mate gemetaboliseerd ter hoogte van de lever terwijl slechts 11 % van het product onveranderd via de urine wordt uitgescheiden.

CYP3A4 is het belangrijkste hepatische iso-enzym dat betrokken is bij het metabolisme van alfuzosine. Ketoconazol is een zeer krachtige CYP3A4 inhibitor. Herhaalde dagdosissen van 200mg ketoconazol gedurende 7 dagen leidden tot een stijging van de C_{max} met 2,11 maal en van de AUC_{last} met 2,46 maal na toediening van 10 mg alfuzosine na de maaltijd. De andere parameters, zoals de t_{max} en de $t_{1/2Z}$, waren niet veranderd. Herhaalde dagdosissen van 400 mg ketoconazol gedurende 8 dagen verhoogden de C_{max} van alfuzosine met 2,3 maal, de AUC_{last} en de AUC met respectievelijk 3,2 en 3,0 maal (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

De meeste metabolieten (zonder farmacodynamische activiteit) worden met de faeces geëlimineerd (75 tot 91 %).

Het ogenschijnlijke eliminatiehalfleven bedraagt 9,1 uur.

Nierinsufficiëntie

De gemiddelde waarden van de C_{max} en de AUC zijn licht verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie zonder wijziging van het ogenschijnlijke eliminatiehalfleven, in vergelijking met personen waarvan de nierfunctie normaal is.

Deze wijziging wordt niet als klinisch significant beschouwd en vereist geen dosisaanpassing.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, al dan niet met de noodzaak van een dialyse, zijn het distributievolume en de klaring van alfuzosine verhoogd wegens de verhoogde vrije fractie.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is de eliminatiehalveringstijd verlengd, de waarden van C_{max} zijn verdubbeld en die van AUC is verdrievoudigd. De biologische beschikbaarheid is verhoogd in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Ouderen

De farmacokinetische parameters (C_{max} , AUC) van Xatral Uno 10 mg tabletten met verlengde afgifte zijn niet gestegen bij bejaarden in vergelijking met gezonde vrijwilligers van middelbare leeftijd.

Bij patiënten ouder dan 75 jaar verloopt de resorptie van alfuzosine sneller en zijn de maximale concentraties hoger. De biologische beschikbaarheid kan verhoogd worden en bij bepaalde patiënten wordt een vermindering van het distributievolume gezien. De eliminatiehalveringstijd blijft onveranderd.

Chronische hartinsufficiëntie

In geval van chronische hartinsufficiëntie wordt het farmacokinetische profiel van alfuzosine niet beïnvloed.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Hypromellose – Gehydrogeneerde ricinusolie – Ethylcellulose 20 – Ijzeroxide (E 172) – Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide – Magnesiumstearaat – Mannitol – Povidon – Microkristallijne cellulose.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gekende belangrijke onverenigbaarheden.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 30 tabletten met verlengde afgifte in blisterverpakking van aluminium en PVC.
Dozen met 30 X 1 tabletten met verlengde afgifte in blisterverpakking van aluminium en PVC (hospitaalverpakking).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02/710.54.00

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

BE220805

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 januari 2001
Datum van laatste verlenging: 27 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 10/2024