

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xatral 2,5, tabletten 2,5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg alfuzosine hydrochloride.

Xatral 2,5 bevat lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte ronde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de functionele symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen normale dosering is 1 tablet Xatral XR 10, in te nemen na de avondmaaltijd.

Bij patiënten met leverinsufficiëntie

Een aanvangsdosis van 1 tablet met 2,5 mg. Deze dosering mag verhoogd worden tot tweemaal daags 1 tablet met 2,5 mg ('s ochtends en 's avonds) overeenkomstig de klinische verbetering.

Wijze van toediening

De eerste dosis dient vóór het slapen gaan te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen
- Orthostatische hypotensie in de anamnese.
- Combinatie met andere α 1-blokkers.
- Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Xatral dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten waarbij reeds een uitgesproken hypotensie is opgetreden bij gebruik van andere α 1-receptorblokkers. Voor specifieke patiëntengroepen (ouderen, gelijktijdige behandeling met antihypertensiva of nitraten) dient het doseringsadvies in acht te worden genomen. In het begin van de behandeling dient de bloeddruk te worden gecontroleerd. In individuele gevallen kan een bloeddrukdaling optreden. In geval van orthostatische hypotensie dient de patiënt te gaan liggen of zitten tot de symptomen verdwenen zijn. Deze verschijnselen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard en kunnen zich aan het begin van de behandeling voordoen. Ze verhinderen het voortzetten van de behandeling als regel niet. De patiënt dient op de hoogte gesteld te worden van het voorkomen van dergelijke verschijnselen. De behandeling van coronaire insufficiëntie dient te worden voortgezet. Indien angina pectoris terugkeert of verergert, dient behandeling met Xatral gestaakt te worden.

Voordat een behandeling met Xatral wordt begonnen dient de patiënt te worden onderzocht om andere aandoeningen, die dezelfde verschijnselen als benigne prostaathyperplasie kunnen veroorzaken, uit te sluiten. Voor aanvang van en met regelmaat tijdens de behandeling, dient onderzoek met rectaal toucher, en zonodig prostaat specifiek antigeen (PSA) plaats te vinden.

Het 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van het 'small pupil syndrome') is tijdens cataractoperaties waargenomen bij sommige patiënten die met tamsulosine werden of waren behandeld. Er zijn eveneens op zichzelf staande meldingen bij gebruik van andere alfa-1-blokkers ontvangen, waardoor de mogelijkheid van een klasse-effect niet kan worden uitgesloten. Omdat IFIS tijdens cataractoperaties tot verdere procedurele complicaties kan leiden, dient huidig of vroeger gebruik van alfa-1-blokkers vóór de operatie aan de oogchirurg te worden gemeld.

Xatral bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik met alfa1-receptorblokkers is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij combinatie met antihypertensiva en nitraten dient rekening te worden gehouden met het doseringsadvies vanwege de mogelijkheid van hypotensie (zie rubriek 4.4).

Herhaaldelijke toediening van 200 mg van de sterke CYP3A4 remmer ketoconazol dagelijks gedurende 7 dagen leidt tot een verhoging van de C_{max} (factor 2,11) en AUC_{last} (factor 2,46) van alfuzosine 10 mg OD bij onder gevoede condities. Andere parameters zoals t_{max} en $t_{1/2z}$ bleven onveranderd.

Herhaaldelijke toediening van 400 mg ketoconazol dagelijks gedurende 8 dagen verhoogt de C_{max} van alfuzosine met een factor van 2,3 en AUC_{last} en AUC met respectievelijk factor 3,2 en 3,0.

Er moet derhalve rekening gehouden worden met 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 Xatral gebruikt, kan leiden tot een instabiele bloeddruk.

Bij gezonde vrijwilligers zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen alfuzosine en de volgende middelen: warfarine en digoxine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing.

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

Er zijn geen gegevens bekend over een effect op de rijvaardigheid of het gebruik van machines. Bijwerkingen zoals vertigo, duizeligheid of asthenie kunnen zich met name bij het begin van de behandeling voordoen. Bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines dient hiermee rekening te worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de hieronder vermelde ongewenste reacties is gedefinieerd met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak (meer dan 10%); vaak (10% of minder, maar meer dan 1%); soms (1% of minder, maar meer dan 0,1%); zelden (0,1% of minder, maar meer dan 0,01%); zeer zelden (0,01% en minder).

Hartaandoeningen

Vaak:

- hypotensie (orthostatisch)

Soms:

- tachycardie,
- palpitaties,
- syncope

Zeer zelden:

- angina pectoris bij patiënten met een coronair insufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

- zwakheid,
- vertigo /duizeligheid,
- malaise,
- hoofdpijn

Soms:

- Slaperigheid

Oogaandoeningen

Soms:

- visus stoornissen

Onbekend

- Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom (zie rubriek 4.4)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms:

- rhinitis

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak:

- misselijkheid,
- buikpijn,
- diarree,
- droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms:

- huiduitslag,
- jeuk

Zeer zelden:

- urticaria,
- angioneurotisch oedeem

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak:

- asthenie

Soms:

- oedeem,
- flushes,
- pijn op de borst (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Onbekend

- hepatocellulaire beschadiging

- cholestatische leverziekte

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Onbekend

- priapisme

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dient de patiënt in liggende houding gehouden te worden, terwijl een conventionele behandeling van hypotensie dient plaats te vinden.

Alfuzosine wordt niet gemakkelijk gedialyseerd als gevolg van de hoge eiwitbinding.

Maagspoeling is mogelijk, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een laxans.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benigne prostaathyperplasie.

ATC code: G04C A01.

Bij benigne prostaathyperplasie speelt naast de grootte van het adenomyofibroom ook het sympathisch zenuwstelsel een belangrijke rol in het ontstaan van symptomen. Histologisch wordt benigne prostaathyperplasie gekenmerkt door met name een hyperplasie van de stromacomponent. Dit stroma bestaat voor ongeveer 30% uit glad spierweefsel. Innervatie van dit gladde spierweefsel vindt plaats door het sympathische zenuwstelsel middels α_1 -receptoren. Sympathische stimulatie van deze α_1 -receptoren heeft een tonusverhoging van het gladde spierweefsel in prostaat en blaashals tot gevolg en geeft daardoor een vergroting van de weerstand van de urinestroom.

Alfuzosine is een oraal werkzaam quinazolinederivaat. Het is een selectieve antagonist van de postsynaptische alfa1-adrenoreceptoren. De selectiviteit van alfuzosine voor de α -adrenoreceptoren is bewezen in farmacologisch onderzoek.

Dierexperimenteel onderzoek toont aan dat alfuzosine de urethrale druk verlaagt en daardoor de obstructie van de urinestroom vermindert. Uit dierexperimenteel onderzoek is tevens gebleken dat alfuzosine een functionele uroselectiviteit heeft. Bij klinisch onderzoek is aangetoond dat symptomen van lagere urinewegen, gerelateerd aan obstructie als gevolg van prostaathyperplasie worden verbeterd. Alfuzosine kan een milde bloeddruk daling teweegbrengen.

Uit (kortdurend) urodynamisch onderzoek is gebleken dat alfuzosine de obstructie van de blaasuitgang verbetert: er vindt een toename van de urinestroom plaats bij een gelijktijdige afname van de blaasdruk.

Klinisch is vastgesteld dat 1 uur na orale toediening van alfuzosine, een significante verbetering van de urineflow wordt bereikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alfuzosine wordt goed geabsorbeerd. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van Xatral 2,5 bedraagt 64%. Maximale plasmaconcentraties worden in het algemeen bereikt in 0,5-6 uur. Binnen de therapeutische dosering is de kinetiek lineair. Het kinetisch profiel wordt gekenmerkt door grote interindividuele schommelingen in plasmaconcentraties. De halfwaardetijd bedraagt 3-5 uur. De plasma-eiwitbinding van alfuzosine is ongeveer 90%.

Alfuzosine wordt gemetaboliseerd door de lever en voornamelijk uitgescheiden met urine en

feces. CYP3A4 is het voornaamste leverenzym dat betrokken is bij het metabolisme van alfuzosine. Geen van de bij de mens gevonden metabolieten heeft enige farmacodynamische werking. Dit farmacokinetisch profiel wordt niet beïnvloed door het innemen van het middel met voedsel.

Bij patiënten boven 75 jaar is de absorptie sneller en zijn de piekspiegels hoger. De biologische beschikbaarheid kan verhoogd zijn, terwijl bij sommige patiënten het verdelingsvolume is verlaagd. De eliminatiehalfwaardetijd blijft onveranderd.

Bij nierinsufficiëntie wordt het verdelingsvolume en de metabole klaring van alfuzosine verhoogd, met of zonder dialyse, door een toename van de vrije fractie.

Chronische nierinsufficiëntie, zelfs ernstige (creatinineklaring tussen 15 en 40 ml/minuut), wordt niet nadelig beïnvloed door alfuzosine.

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is tweevoudige verhoging van de C_{max}-waarden en een drievoudige verhoging van de AUC waargenomen. De biologische beschikbaarheid is verhoogd in vergelijking met die in gezonde vrijwilligers.

Het farmacokinetisch profiel van alfuzosine wordt niet beïnvloed door chronische hartinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet

- lactose
- microkristallijn cellulose
- polyvinylpyrrolidon
- natriumzetmeelglycolaat
- magnesiumstearaat.

Coating

- methylhydroxypropylcellulose
- polyethyleenglycol 400
- titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Xatral 2,5: doosjes met 15 en 90 tabletten in doordrukstrips (PVC/Al).

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Kampenringweg 45 D-E
2803 PE Gouda

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 13689

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

13 juni 1990

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.4 en 4.8, september 2009.