

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xatral Retard 5 mg tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is alfuzosine. Iedere tablet bevat 5 mg alfuzosine hydrochloride.  
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 19,6 mg gehydrogeneerde ricinusolie Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Ronde, gele, tablet met verlengde afgifte.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van de functionele symptomen van een goedaardige hypertrofie van de prostaat.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

1 tablet Xatral Retard 5 mg elke ochtend en avond (dus 10 mg per dag).

De tablet moet ingeslikt worden zonder te kauwen.

De behandeling moet 's avonds voor het slapengaan aangevat worden.

Bij bejaarde personen, met een behandelde verhoogde bloeddruk of een nierinsufficiëntie, is het aangewezen de behandeling te starten met 1 tablet Xatral Retard 5 mg 's avonds en nadien de dosis te verhogen naar 1 tablet 2 maal per dag ('s ochtends en 's avonds) in functie van de klinische respons.

Pediatrie 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 pediatrie patiënten.

#### 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-blokkers.
  
- Ernstige leverinsufficiëntie.



#### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Waarschuwingen

Zoals met alle  $\alpha_1$ -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 met een behandelde hypertensie. 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. 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 symptomatisch orthostatische hypotensie.

##### Gebruiksvoorzorgen

Xatral moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan ouderen.

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

Alfuzosine moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten behandeld met antihypertensieve middelen en nitraatderivaten, en de bloeddruk moet regelmatig worden gevolgd, vooral in het begin van de behandeling.

Bij coronaire patiënten zou de specifieke behandeling van coronaire insufficiëntie moeten opgevolgd 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 gelijken op deze in geval van een goedaardige prostaat hypertrofie.

Alfuzosine moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die reeds eerder een ernstige hypotensieve reactie hebben vertoond op de inname van een andere  $\alpha$ -blokker.

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

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.

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.

Zoals andere alfa-adrenerge antagonist, 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 ataractchirurgie 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 huidig of vroeger 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 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.

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.

Xatral Retard 5 mg tabletten met verlengde afgifte bevat gehydrogeneerde ricinusolie die kan maagklachten en diarree veroorzaken.

#### 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

##### Tegenaangewezen combinaties:

Andere  $\alpha_1$ -blokkers (zie rubriek 4.3).

##### Niet aangeraden associaties:

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

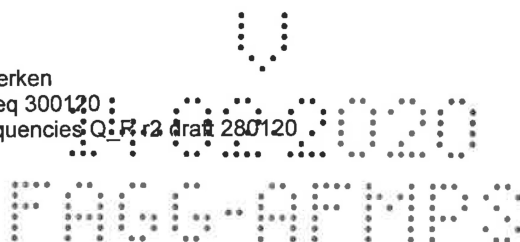
##### In acht te nemen associaties:

- Antihypertensiva (cf. Rubriek 4.4).
- Nitraatderivaten. (cf. 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 fosfodiësterase-5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en Xatral kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4).

Bij gezonde vrijwilligers werden er geen farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen tussen alfuzosine en warfarine, digoxine, hydrochloorthiazide, atenolol.

#### 4.6. Vruchtbaarheid, 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. 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

De frequentie van de hieronder vermelde ongewenste reacties is gedefinieerd met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak( $\geq 1/10$ ); vaak( $\geq 1/100, < 1/10$ ); soms( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); zelden( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); zeer zelden( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

##### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: zwakte, vermoeidheid, vertiginouse gewaarwording, vertigo, duizeligheid, hoofdpijn  
Soms: slaperigheid, syncope.

##### Oogaandoeningen

Soms: abnormaal zicht  
Niet bekend: intraoperative floppy iris syndrome (zie rubriek 4.4)

##### Hartaandoeningen

Soms: tachycardie, palpitaties.  
Zeer zelden: angina pectoris bij coronaire patiënten (zie rubriek 4.4).  
Niet bekend: atriumfibrilleren.

##### Bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische hypotensie.  
Soms: warmteopwellingen.

##### Ademhalingsstelselaandoeningen

Soms: rhinitis

##### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: neutropenia

##### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, buikpijn, maagpijn, droge mond, diarree  
Soms: braken

##### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag, jeuk  
Zeer zelden : urticaria, angio-oedeem.

##### Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: hepatocellulaire letsel, cholestatische leverziekte

##### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: priapisme

Algemene aandoeningen

Vaak: astenie, malaise

Soms: pijn in de borst, oedeem

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:

**België:** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou – Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be) – e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) – Tél.: (+33) 3 83 656085/87 – Fax: (+33) 3 83 656133 of Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) – Tél.: (+352) 247-85592 – Fax: (+352) 2479-5615.

**4.9. Overdosering**

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

In geval van overdosering, moet de patiënt gehospitaliseerd worden, moet deze in liggende positie gehouden worden en moet een klassieke behandeling voor hypotensie opgestart worden (vasculaire vulling en vasopressie)

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.

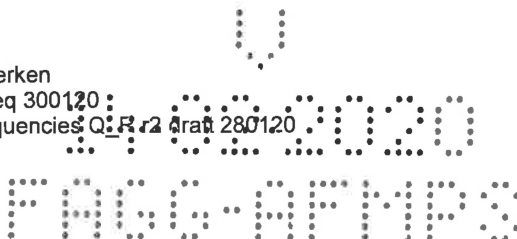
**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN****5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

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

Alfuzosine is een derivaat van kinazoline, 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 ureter 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 selectieve weefseldistributie in de prostaat.

De hypertrofie van het stroma van de prostaat betreft de gladde spiervezels. 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 alfuzosine :

- het maximale debiet (Q max) 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

#### 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 H<sub>2</sub>O) 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**

### **Xatral Retard 5 mg:**

- De maximale plasmaconcentratie wordt bereikt ongeveer 3 uur na de toediening.
- De plasmahalfwaardetijd van alfuzosine, berekend op de eliminatiesnelheid, is 8 uur.
- De gemiddelde biologische beschikbaarheid is ongeveer 49%.

### **Alfuzosine:**

De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 90 %, 68,2 % aan serumalbumine en 52,5 % aan alfa1-glycoproteïnen in het serum.

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

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

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.

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.

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.

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

Metabole interacties: 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  $t_{1/2}$ , 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).

### 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose - calciumwaterstoffosfaat dihydraat –gehydrogeneerde ricinusolie - povidone - magnesiumstearaat - hypromellose - titaandioxide (E 171) – propyleenglycol (E1520) - ijzeroxide (E 172).

### 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gekende belangrijke onverenigbaarheden.

### 6.3. Houdbaarheid

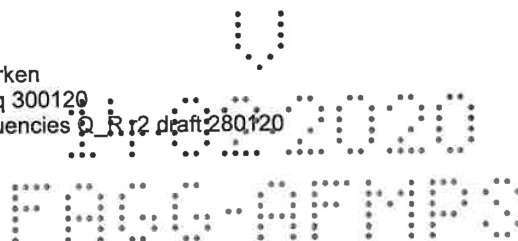
3 jaar

### 6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C, in de oorspronkelijke verpakking.

### 6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Xatral Retard 5 mg: dozen met 30 (hospitaalverpakking) of 56 tabletten met verlengde afgifte in blisterverpakking in PVC / Alu.



## **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen.

## **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**

BE173171

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: februari 1996  
Datum van laatste verlenging: april 2003

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

28/01/2020

Goedkeuringsdatum: 01/2020