Xatral uno 10 mg-Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Retardtablette enthält 10 mg Alfuzosinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 41,4 mg hydriertes Rizinusöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette.

Dreischichtige Tablette: gelb/weiß/gelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von mäßigen bis schweren Symptomen der benignen Prostatahyperplasie (BPH), inklusive der unterstützenden Behandlung mit intraurethralem Blasenkatheter bei akuter Harnretention (AUR) in Verbindung mit BPH und der Behandlung nach Entfernung des Katheters.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene:

- ***BPH:***
  Eine 10 mg-Retardtablette täglich nach einer Mahlzeit abends.
- ***AUR:***
  Eine 10 mg-Retardtablette täglich nach einer Mahlzeit ab dem ersten Tag der Katheterisierung und zur Fortsetzung nach Entfernung des Katheters, wenn es keinen Rückfall der akuten Harnretention gibt oder eine Verschlechterung der Erkrankung eintritt.

Die Retardtablette muss im Ganzen geschluckt werden.

Ältere Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz:

Auf der Basis von Daten zur Pharmakokinetik und klinischen Verträglichkeit können ältere Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥30ml/min) mit der üblichen Dosis behandelt werden. Aufgrund fehlender Sicherheitsdaten sollte Xatral uno bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht angewendet werden (Kreatinin-Clearance <30ml/min, siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz:

Xatral uno 10 mg ist bei Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Xatral uno 10 mg wurde bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 16 Jahren nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist die Anwendung von Xatral uno 10 mg bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Orthostatische Hypotonie.

Leberinsuffizienz.

Kombination mit anderen Alpha-1-Blockern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Xatral uno soll wegen fehlender klinischer Sicherheitsdaten für diese Patientengruppe nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion verabreicht werden (Kreatinin- Clearance <30 ml/min)

Xatral uno darf bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung oder einer Behandlung mit Nitraten nur mit Vorsicht angewendet werden.

In manchen Fällen kann es wenige Stunden nach der Einnahme zu orthostatischen Kreislaufstörungen mit oder ohne Symptome (Schwindel, Müdigkeit, Schweißausbruch) kommen. Diese Wirkungen sind vorübergehend, treten zu Beginn der Behandlung auf und sind im Allgemeinen kein Grund für den Abbruch der Behandlung.

Ausgeprägter Blutdruckabfall wurde in Post- Marketing Beobachtungen bei Patienten mit bestehenden Risiko-Faktoren (wie z.B. zugrundeliegende Herzerkrankungen und/oder gleichzeitige Behandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten) berichtet. Das Risiko eine Hypotonie und die entsprechenden Nebenwirkungen zu entwickeln kann bei älteren Patienten größer sein.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten, die unter Therapie mit anderen Alpha-1-Blockern eine ausgeprägte hypotensive Reaktion gezeigt haben, geboten.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit soll die spezifische Behandlung der Koronargefäßerkrankung weitergeführt werden. Bei erneutem Auftreten oder Verschlechterung einer Angina pectoris soll die Alfuzosin-Therapie abgesetzt werden.

Wie alle Alpha-1-Blocker darf Alfuzosin bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit kongenitaler QTc-Verlängerung, mit einer erworbenen QTc-Verlängerung in der Anamnese oder wenn von Patienten Arzneimittel eingenommen werden, von denen bekannt ist, dass sie eine Verlängerung des QTc-Intervalls bewirken können, sind vor und während der Alfuzosin-Behandlung entsprechende Bewertungen durchzuführen.
Das Auftreten des „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des „Small Pupil Syndrome“) wurde bei der Durchführung von Katarakt-Operationen bei einigen Patienten, die eine Therapie mit Tamsulosin erhielten, beobachtet. Einzelne Fälle wurden im Zusammenhang mit anderen Alpha-1-Blockern berichtet, daher kann die Möglichkeit eines Klasseneffektes nicht ausgeschlossen werden. Da IFIS zum vermehrten Auftreten von Komplikationen im Verlauf von Katarakt-Operationen führen kann, sollte der Ophthalmologe vor der Operation von der gleichzeitigen oder früheren Anwendung von Alpha-1-Blockern in Kenntnis gesetzt werden.
Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Sie dürfen weder zermahlen, zerdrückt, zerkaut, zerstoßen oder in Pulver verrieben werden, da das eine inadäquate Freisetzung und Resorption der Wirksubstanz und daher frühzeitige Nebenwirkungen auslösen könnte.
Der Bestandteil hydriertes Rizinusöl kann Magenbeschwerden und Durchfall verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Studien an gesunden Probanden wurden keine pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Alfuzosin und folgenden Wirkstoffen beobachtet: Warfarin, Digoxin, Hydrochlorothiazid und Atenolol.
Narkotika können bei Patienten unter Alfuzosin zu Blutdruckinstabilität führen.

Kontraindizierte Kombinationen:

– Alpha-1-Blocker (siehe Abschnitt 4.3).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist:

– Antihypertensiva (siehe Abschnitt 4.4)
– Nitrate (siehe Abschnitt 4.4)
– Starke CYP3A4-Inhibitoren, wie Itraconazol, Ketoconazol, Protease-Inhibitoren, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon die eine Erhöhung der Alfuzosin-Blutspiegel bewirken (siehe Abschnitt 5.2).

Ketoconazol: Eine wiederholte Tagesdosis von 200 mg Ketoconazol über sieben Tage führte bei einer Verabreichung von 10 mg Alfuzosin einmal täglich zusammen mit Nahrung zu einem Anstieg von C_{max} (um das 2,1-Fache) und von AUC (um das 2,5-Fache). Andere Parameter wie tmax und $t_{1/2}$ blieben unverändert.
Bei wiederholter Verabreichung von täglich 400 mg Ketoconazol stieg der C_{max}-Wert von Alfuzosin um das 2,3-Fache und die AUC stieg um das 3,2-Fache. (siehe Abschnitt 5.2).
Siehe auch Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten zur Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens vor. Nebenwirkungen wie z.B. Schwindel und Schwäche können vor allem zu Beginn der Behandlung auftreten. Das muss bei der Teilnahme am Straßenverkehr und dem Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Schwindel, der bei etwa 5% der behandelten Patienten auftritt.
Klassifizierung der Häufigkeitsangaben: Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Neutropenie, Thrombozytopenie
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Synkopen (bei Behandlungsbeginn besonders bei zu hoher Dosierung oder auch, wenn die Behandlung nach kurzer Unterbrechung wieder begonnen wird). orthostatischer Blutdruckabfall (siehe Abschnitt 4.4) (bei Behandlungsbeginn besonders bei zu hoher Dosierung oder auch, wenn die Behandlung nach kurzer Unterbrechung wieder begonnen wird), Tachykardie
Sehr selten	Angina pectoris, vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender koronarer Herzkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt	Vorhofflimmern
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen

Gelegentlich	Vertigo, Benommenheit
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Intraoperatives Floppy Iris Syndrome (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	abdominale Schmerzen, Übelkeit, Dyspepsie.
Gelegentlich	Erbrechen, Diarrhö, Mundtrockenheit.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Ausschlag (Urtikaria, Exanthem), Pruritus
Sehr selten	Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie
Gelegentlich	Brustschmerzen, Ödem, Hitzewallungen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Schädigung der Leberzellen, cholestatische Lebererkrankung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Nicht bekannt	Priapismus

In jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad angeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung soll die Behandlung stationär erfolgen und übliche symptomatische Maßnahmen wie Volumenersatz und die Anwendung von Vasopressoren umfassen. Der Patient soll sich dabei in liegender Position befinden.

Im Fall einer signifikanten Hypotonie kann als angemessene korrektive Maßnahme ein direkt auf die Gefäßmuskulatur wirkender Vasokonstriktor geeignet sein.

Alfuzosin ist wegen seiner hohen Proteinbindung schwer dialysierbar. Falls eine Magenspülung durchgeführt wird, soll im Anschluss Aktivkohle appliziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei benigner Prostatahyperplasie.
ATC-Code: G04CA01.

Alfuzosin, ein Racemat, ist ein oral wirksames Chinazolinderivat, das selektiv die postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren blockiert.

In-vitro-Studien haben die Selektivität der Substanz auf die Alpha-1-Rezeptoren im Bereich von Harnblase, Harnröhre und Prostata nachgewiesen.

Die klinischen Symptome der Prostatahyperplasie hängen nicht nur von der Größe der Prostata, sondern auch von den sympathischen Nervenimpulsen ab, die durch Stimulierung der postsynaptischen Alpha-Rezeptoren die Anspannung der glatten Muskulatur im unteren Harntrakt verstärken.

Bei Behandlung mit Alfuzosin werden die glatten Muskeln entspannt, der Harnfluss wird dadurch verbessert.

Der klinische Nachweis der Uroselektivität zeigt sich im Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei mit Alfuzosin behandelten Personen, einschließlich älteren Patienten und Hypertonikern.

Bei Männern verbessert Alfuzosin die Blasenentleerung durch Verminderung des Harnröhrentonus und des Blasenhalswiderstandes und erleichtert somit die Blasenentleerung.

In Placebo-kontrollierten Studien bei BPH-Patienten zeigt Alfuzosin:

- einen signifikanten Anstieg der Spitzenflussrate (Q_{max}) bei Patienten mit Q_{max} <15 ml/s um ca.

30%. Diese Verbesserung ist bereits nach der ersten Dosis ersichtlich.

- eine signifikante Verringerung des Detrusordruckes und eine Vergrößerung des Harnhaltevolumens, welches ein starkes Verlangen nach Entleerung der Harnblase erzeugt,
- eine signifikante Reduktion des Restharnvolumens.

Die Wirkung auf die Spitzenflussrate ist bis zu 24 Stunden nach der Einnahme nachweisbar.
Diese urodynamischen Effekte führen zu einer nachweisbaren Verbesserung der Symptome im unteren Harntrakt (LUTS = Lower Urinary Tracts Symptoms) wie zum Beispiel (reizbedingte) Blasenfüllungs- als auch (obstruktive) Blasenentleerungssymptome.
Im Vergleich zu unbehandelten Patienten wurde bei Patienten, die mit Alfuzosin behandelt wurden, eine geringere Häufigkeit von akuter Harnretention (AUR) beobachtet. Zusätzlich erhöht Alfuzosin die Rate der spontanen Blasenentleerungen nach Entfernung des Katheters bei Männern mit erster Episode einer AUR in Verbindung mit einer BPH signifikant und vermindert im Vergleich mit Placebo die Notwendigkeit einer Operation wegen rezidivierender akuter AUR innerhalb der nächsten 3 bis 6 Monate.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Xatral uno 10 mg ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.2). Eine Wirksamkeit von Alfuzosinhydrochlorid wurde in zwei Studien an 197 Patienten im Alter von 2-16 Jahren mit neurologisch bedingt erhöhtem Leak Point Pressure des Detrusors (LPP ≥40 cm H_2O) nicht nachgewiesen. Die Patienten wurden mit 0,1 mg/kg/Tag oder 0,2 mg/kg/Tag Alfuzosinhydrochlorid unter Verwendung einer adaptierten pädiatrischen Formulierung behandelt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alfuzosin

Alfuzosin zeigt im therapeutischen Dosisbereich eine lineare Kinetik. Bei der schnell-freisetzenden Formulierung (2,5 mg) liegt die Bioverfügbarkeit bei 64%. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 0,5 bis 6 Stunden nach Einnahme der Dosis erreicht. Das kinetische Profil ist durch große interindividuelle Schwankungen der Plasmakonzentrationen (bis zum Siebenfachen) gekennzeichnet. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 5 Stunden (1 bis 10 Stunden). Das pharmakokinetische Profil wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.
Die Plasmaproteinbindung liegt bei 90%. Alfuzosin wird durch Metabolisierung, durch renale Exkretion und wahrscheinlich auch biliär ausgeschieden. Nach ausgeprägter Metabolisierung in der Leber findet sich der Großteil der Metaboliten in den Fäzes (75% bis 91%) wieder. CYP3A4 ist das wichtigste an der Metabolisierung von Alfuzosin beteiligte Isoenzym in der Leber (siehe Abschnitt 4.5).
Keiner der Metaboliten ist pharmakologisch aktiv.
Das Verteilungsvolumen und die Clearance sind bei renaler Insuffizienz erhöht, möglicherweise durch eine geringere Proteinbindungskapazität. Die Halbwertszeit ist dennoch unverändert.
Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert. Eine zweifach erhöhte Plasmakonzentration Cmax und eine dreifach erhöhte AUC wurden beobachtet. Die Bioverfügbarkeit ist erhöht im Vergleich zu gesunden Probanden.
Bei älteren Patienten ist die Bioverfügbarkeit erhöht, was zu höheren Plasmaspitzenwerten bei unveränderter Eliminationshalbwertszeit führt.

10 mg Retardtablette:

Der Mittelwert der relativen Bioverfügbarkeit liegt bei 104,4% gegenüber 3 mal täglich 2,5 mg in nicht retardierter Form bei gesunden Probanden mittleren Alters. Die maximale Plasmakonzentration wird 9 Stunden nach Verabreichung erreicht, verglichen mit 1 Stunde bei der nicht retardierten Form. Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit liegt bei 9,1 Stunden.
Studien haben ein gleichmäßiges pharmakokinetisches Profil gezeigt, wenn Xatral uno nach einer Mahlzeit verabreicht wird.
Bei Einnahme mit einer Mahlzeit betragen die durchschnittlichen Werte für C_{max} 13,6 ng/ml (SD=5,6) bzw. für Ctrough (niedrigste Plasmakonzentration) 3,2 ng/ml (SD=1,6). Der durchschnittliche AUC_{0-24-} Wert beträgt 194 ng.h/ml (SD=75).
Die pharmakokinetischen Parameter (C_{max} und AUC) sind bei älteren Patienten gegenüber Probanden mittleren Alters nicht erhöht.
Bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion sind die mittlere C_{max} und AUC im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion mittelgradig erhöht, die scheinbare Eliminationshalbwertszeit ist jedoch nicht verändert. Die Veränderungen des pharmakokinetischen Profils werden bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >30 ml/min. klinisch als nicht relevant erachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht klinische Daten zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethylcellulose
hydriertes Rizinusöl
Hypromellose
Eisenoxid gelb (E172)
Magnesiumstearat
mikrokristalline Cellulose
hochdisperses Siliciumdioxid
Mannitol
Povidon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblister: 10, 30 oder 90 Tabletten.
Flasche (Polyethylen): 100 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien

8. Zulassungsnummer

1–24019

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. März 2001 / 01. Dezember 2009

10. Stand der Information

Juli 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.