

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alfuzosina ratiopharm 10 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 10 mg di alfuzosina cloridrato

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 7,6 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato

Compresse bianche, tonde, smussate, non rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della sintomatologia da moderata a grave dell'iperplasia prostatica benigna (IPB) compresa la terapia aggiuntiva a cateterizzazione uretrale per ritenzione urinaria acuta (AUR) correlata all'IPB e la gestione dopo rimozione del catetere.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

IPB: 1 compressa a rilascio prolungato da 10 mg una volta al giorno, da assumere dopo il pasto serale.

AUR: 1 compressa a rilascio prolungato da 10 mg una volta al giorno dopo un pasto, da assumere a partire dal primo giorno di cateterizzazione e da continuare dopo rimozione del catetere, a meno che non vi sia una recidiva di ritenzione urinaria acuta o progressione della malattia.

Le compresse a rilascio prolungato devono essere deglutite intere con una sufficiente quantità di acqua.

Anziani (oltre 65 anni)

Come per gli adulti. I dati di farmacocinetica e sicurezza clinica dimostrano che solitamente non è necessario ridurre la dose nei pazienti anziani.

Compromissione renale

Compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina \geq 30 ml/min)

Solitamente non è necessario ridurre la dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale grave (clearance della creatinina $<$ 30 ml/min)

Le compresse a rilascio prolungato di alfuzosina 10 mg non devono essere somministrate a pazienti con funzionalità renale seriamente compromessa, poiché non sono disponibili dati sulla sicurezza clinica per questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Le compresse a rilascio prolungato di alfuzosina 10 mg sono controindicate nei pazienti con

compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica.

L'efficacia dell'alfuzosina nei bambini di età compresa tra 2 e 16 anni non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

Pertanto, Alfuzosina ratiopharm non deve essere usata nella popolazione pediatrica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Condizioni di ipotensione ortostatica.
- Insufficienza epatica.
- Associazione con altri alfa-1.bloccanti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'alfuzosina non deve essere somministrata a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) in considerazione della mancanza di dati clinici di sicurezza in questo gruppo di pazienti.

L'alfuzosina deve essere somministrata con cautela a pazienti in trattamento con medicinali antiipertensivi o nitrati. In alcuni pazienti, nelle ore successive alla somministrazione, può svilupparsi ipotensione posturale con o senza sintomi (capogiri, astenia, sudorazione). Questi effetti sono solitamente transitori, compaiono all'inizio della terapia e, di norma, non pregiudicano la prosecuzione del trattamento.

Un significativo abbassamento della pressione sanguigna è stato riportato nel monitoraggio post-marketing in pazienti con fattori di rischio pre-esistenti. (come malattie cardiache non manifeste e/o trattamento concomitante con farmaci anti-ipertensivi). Il rischio di sviluppare ipotensione e le relative reazioni avverse può essere maggiore nei pazienti anziani

Si raccomanda attenzione quando l'alfuzosina viene somministrata a pazienti che hanno risposto con una spiccata ipotensione all'uso di altri alfa-1.bloccanti.

Nei pazienti con problemi cardiaci il trattamento specifico per l'insufficienza coronarica deve proseguire. Il trattamento con l'alfuzosina deve essere interrotto in caso di recidiva o peggioramento dell'angina pectoris.

Come per gli altri bloccanti dei recettori α_1 , l'alfuzosina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta.

I pazienti con prolungamento congenito dell'intervallo QTc, con una storia nota di prolungamento acquisito dell'intervallo QTc o che assumono farmaci che notoriamente allungano l'intervallo QTc devono essere valutati prima e durante la somministrazione di alfuzosina.

L'uso concomitante di alfuzosina e potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, claritromicina, telitromicina e nefazodone) deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). L'alfuzosina non deve essere usata in concomitanza con gli inibitori del CYP3A4 noti per aumentare l'intervallo QTc (ad esempio itraconazolo e claritromicina) e si raccomanda una temporanea interruzione del trattamento con alfuzosina se si inizia il trattamento con tali medicinali.

È stata osservata la comparsa della "Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera" ("Intraoperative Floppy Iris Syndrome" o IFIS, una variante della sindrome della pupilla piccola) durante interventi di cataratta in pazienti in trattamento o precedentemente trattati con tamsulosina. Sono state ricevute segnalazioni isolate anche con altri alfa-1-bloccanti e non si può escludere la possibilità di un effetto di

classe. Il chirurgo oculista prima di procedere con l'intervento deve essere al corrente del trattamento in corso o precedente con alfa-1-bloccanti poiché la comparsa di IFIS può aumentare le complicanze chirurgiche durante l'intervento di cataratta.

L'alfuzosina, come altri antagonisti alfa-adrenergici, è stata associata a priapismo (erezione peniena persistente e dolorosa non correlata all'attività sessuale; vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di cercare assistenza immediata in caso di erezione che persista per più di 4 ore, poiché questa condizione può portare ad impotenza permanente se non adeguatamente trattata.

Ai pazienti va raccomandato di deglutire le compresse intere. Altri metodi di assunzione, come per esempio sgranocchiare, frantumare, masticare, tritare o ridurre in polvere la compressa, devono essere evitati. Questi metodi possono indurre un rilascio e un assorbimento inadeguato del principio attivo e pertanto portare alla comparsa precoce di reazioni avverse.

Eccipienti

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Negli studi condotti su volontari sani non sono state osservate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra l'alfuzosina e i seguenti principi attivi: warfarin, digossina, idroclorotiazide e atenololo.

La somministrazione di anestetici generali ad un paziente trattato con alfuzosina può portare ad instabilità della pressione sanguigna.

Associazioni controindicate:

- Bloccanti dei recettori alfa-1 (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato:

- Potenti inibitori del CYP3A4 come itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi (ad es. ritonavir), claritromicina, telitromicina e nefazodone poiché possono aumentare i livelli ematici di alfuzosina (vedere paragrafo 4.4).

Associazioni da prendere in considerazione:

- Farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.4)
- Nitrati (vedere paragrafo 4.4).

Ketoconazolo: una dose giornaliera ripetuta di 200 mg di ketoconazolo per sette giorni ha prodotto un aumento di 2,1 volte della C_{max} e un aumento di 2,5 volte dell'esposizione di alfuzosina 10 mg quando somministrata a stomaco pieno. Altri parametri come t_{max} e $t_{1/2}$ non sono stati modificati.

L'aumento della C_{max} e dell' $AUC_{(ultima)}$ dell'alfuzosina dopo somministrazione ripetuta di 400 mg al giorno di ketoconazolo è stato rispettivamente di 2,3 volte e 3,2 volte (vedere paragrafo 5.2).

Vedere anche paragrafo 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non rilevante

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono disponibili dati sulla ridotta capacità di reazione.

Possono verificarsi, fondamentalmente all'inizio del trattamento, reazioni avverse quali vertigini, capogiri e astenia. Di ciò si deve tener conto quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

L'evento più comunemente osservato è rappresentato dai capogiri, che si verificano approssimativamente nel 5% dei pazienti trattati.

Tabella delle reazioni avverse

Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: Neutropenia, trombocitopenia

Patologie del sistema nervoso

Comune: Malore/stanchezza/capogiri, cefalea

Non comune: Vertigini, sonnolenza

Patologie dell'occhio

Non comune: Compromissione della visione

Non nota: Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (vedere paragrafo 4.4.)

Patologie cardiache

Non comune: Sincope (inizialmente soprattutto con una dose troppo elevata o se il trattamento viene ripreso dopo una breve interruzione della terapia), tachicardia, palpitazioni

Molto raro: Angina pectoris predominante in pazienti con coronaropatia preesistente (vedere paragrafo 4.4)

Non nota: Fibrillazione atriale

Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione posturale (inizialmente, soprattutto con una dose troppo elevata o se il trattamento viene ripreso dopo una breve interruzione della terapia) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Rinite

Patologie gastrointestinali

Comune: Dolore addominale, nausea, dispepsia

Non comune: Vomito, diarrea, bocca secca

Patologie epatobiliari

Non nota: Danno epatocellulare, epatite colestatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Eruzione cutanea, (orticaria, esantema), prurito

Molto raro: Angioedema

Patologie renali e urinarie

Non comune: Incontinenza urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: Priapismo

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Astenia, malessere

Non comune: Dolore al torace, edema, vampate di calore

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il trattamento convenzionale come l'aggiunta di liquidi e farmaci vasopressori deve essere effettuato in ospedale. Il paziente deve essere mantenuto in posizione supina. In caso di ipotensione significativa, il trattamento correttivo appropriato può essere un vasocostrittore che agisca direttamente sulle fibre muscolari vascolari.

L'alfuzosina non è facilmente dializzabile a causa del suo elevato grado di legame proteico. Il carbone attivo deve essere somministrato dopo un'eventuale lavanda gastrica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dei recettori alfa-adrenergici

Codice ATC: G 04 CA 01

L'alfuzosina, che è un racemato, è un derivato chinazolinico orale, che blocca in modo selettivo i recettori-alfa-1- post-sinaptici.

Studi in vitro hanno confermato la selettività della sostanza attiva per i recettori alfa-1-adrenergici nel trigono vescicale, nell'uretra e nella prostata.

I sintomi clinici della IPB non sono correlati solo alle dimensioni della prostata, ma anche a impulsi nervosi simpaticomimetici, che stimolando i recettori alfa post-sinaptici aumentano il tono della muscolatura liscia del tratto urinario inferiore. Durante il trattamento con alfuzosina, la muscolatura liscia viene rilassata e quindi il flusso urinario migliora.

L'evidenza clinica di uroselettività è stata dimostrata dall'efficacia clinica e da un buon profilo di sicurezza osservato nei soggetti trattati con l'alfuzosina, compresi gli anziani e i pazienti con ipertensione.

Nell'uomo, l'alfuzosina migliora lo svuotamento, riducendo il tono muscolare dell'uretra e la resistenza del collo vescicale e facilita lo svuotamento della vescica.

In studi controllati verso placebo condotti in pazienti affetti da IPB con alfuzosina:

- aumento significativo, in media del 30%, del picco di flusso (Q_{max}) nei pazienti con $Q_{max} < 15$ ml/s. Tale miglioramento è stato osservato sin dalla prima somministrazione del farmaco;
- riduzione significativa della pressione detrusoriale e un aumento del volume vescicale, inducendo un forte desiderio di urinare;
- riduzione significativa del volume urinario residuo.

L'efficacia sulla portata di picco è osservata fino a 24 ore dopo l'assunzione

Questi effetti urodinamici hanno indotto un miglioramento dei sintomi a carico delle basse vie urinarie (LUTS), relativi sia al riempimento (irritativi) che allo svuotamento (ostruttivi), come è stato chiaramente dimostrato.

Una minor frequenza di episodi di ritenzione urinaria acuta (AUR) è stata osservata nei pazienti trattati con alfuzosina rispetto ai pazienti non trattati. Inoltre, negli uomini con un primo episodio di AUR correlato all'IPB, l'alfuzosina aumenta in modo significativo la percentuale di successo dello svuotamento spontaneo dopo la rimozione del catetere e, rispetto al placebo, riduce la necessità di un intervento chirurgico per la recidiva di AUR fino a 3-6 mesi.

Popolazione pediatrica

Alfuzosina ratiopharm non deve essere usato nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2). L'efficacia di alfuzosina cloridrato non è stata dimostrata nei due studi condotti su 197 pazienti dai 2 ai 16 anni con elevata pressione detrusoriale al punto di fuga ($LPP \geq 40$ cm H₂O) di origine neurologica. I pazienti erano stati trattati con 0,1 mg/kg/die o 0,2 mg/kg/die utilizzando formulazioni adattate per la pediatria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Alfuzosina

L'alfuzosina mostra una cinetica lineare nell'area di dosaggio terapeutico. La biodisponibilità è del 64%, quando somministrato come formulazione a rilascio immediato (2,5 mg). La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 0,5-6 ore dalla somministrazione della dose. Il profilo cinetico è caratterizzato da ampie variazioni individuali (sette volte) nelle concentrazioni plasmatiche. L'emivita plasmatica è di circa 5 ore (1-10 ore).

Il profilo farmacocinetico non viene alterato quando l'alfuzosina viene somministrata con il cibo.

Il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 90%. L'alfuzosina viene eliminata attraverso il metabolismo, l'escrezione renale e probabilmente anche l'escrezione biliare. Dopo un intenso metabolismo da parte del fegato, la maggior parte dei metaboliti viene recuperata nelle feci (dal 75% al 91%). Il CYP3A4 è la principale isoforma dell'enzima epatico coinvolto nel metabolismo dell'alfuzosina (vedere paragrafo 4.5). Nessuno dei metaboliti ha alcuna attività farmacologica.

Il volume di distribuzione e la clearance aumentano in caso di ridotta funzionalità renale, probabilmente a causa della ridotta capacità di legame con le proteine. L'emivita è tuttavia invariata. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, l'emivita di eliminazione è prolungata. Si osserva un aumento di due volte della C_{max} e di tre volte dell'AUC. La biodisponibilità è aumentata rispetto a quella dei volontari sani.

Le persone anziane hanno una biodisponibilità più elevata, che porta a concentrazioni plasmatiche massime più elevate ma a un'emivita invariata.

Comprese a rilascio prolungato 10 mg

Il valore medio della biodisponibilità relativa è del 104,4% rispetto alla formulazione a rilascio immediato (2,5 mg tre volte al giorno) in volontari sani di mezza età. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta 9 ore dopo la somministrazione rispetto a 1,0 ora per la formulazione a rilascio immediato.

L'emivita di eliminazione apparente è di 9,1 ore.

Gli studi hanno dimostrato che si ottengono profili farmacocinetici coerenti quando il prodotto viene somministrato dopo un pasto.

A stomaco pieno, i valori medi di C_{max} e C_{trough} sono rispettivamente 13,6 (SD=5,6) e 3,2 (SD=1,6) ng/ml. L'AUC₀₋₂₄ media è 194 (DS=75) ng. h/ml.

Pazienti anziani

Rispetto ai volontari sani di mezza età, i parametri farmacocinetici (C_{max} e AUC) non risultano aumentati nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

Rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale, i valori medi di C_{max} e AUC sono moderatamente aumentati nei pazienti con compromissione renale, senza modificazione dell'emivita di eliminazione apparente. Questa variazione del profilo farmacocinetico non è considerata clinicamente rilevante per i pazienti con clearance della creatinina >30 ml/min.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno o tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E 464)
Povidone K25
Magnesio stearato (E 470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-alluminio.

10, 10 x 1, 15, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 60 x 1, 90, 90 x 1, 100 compresse

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE).

100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3 - 89079 Ulm (Germania)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC 037197011

10 mg compresse a rilascio prolungato 10X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037197023

10 mg compresse a rilascio prolungato 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037197035

10 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037197047

10 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037197050

10 mg compresse a rilascio prolungato 30X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037197062

10 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037197074

10 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037197086

10 mg compresse a rilascio prolungato 60X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037197098

10 mg compresse a rilascio prolungato 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037197100

10 mg compresse a rilascio prolungato 90X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037197112

10 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037197124

10 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse in flacone HDPE
AIC n. 037197136

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: GU n. 184 del 07/08/2008

Data del rinnovo più recente: GU n. 279 del 29/11/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO