

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alfuzosina ratiopharm 10 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa 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 funzionale da moderata a grave dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Adulti

1 compressa a rilascio prolungato da 10 mg una volta al giorno. La prima dose deve essere assunta subito prima di coricarsi. La compressa deve essere ingerita ogni giorno immediatamente dopo lo stesso pasto.

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.

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 usato nella popolazione pediatrica.

Compromissione renale

Insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina > 30 ml/min)

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

Insufficienza 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).

Insufficienza epatica

Le compresse a rilascio prolungato di alfuzosina 10 mg sono controindicate nei pazienti con insufficienza epatica. E' possibile usare preparazioni contenenti una bassa dose di alfuzosina cloridrato in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, come riportato nelle corrispondenti informazioni sul prodotto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'alfuzosina, ad altri chinazolinici (per esempio terazosina, doxazosin) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Condizioni di ipotensione ortostatica.
- Insufficienza epatica.
- Associazione con altri alfa₁-bloccanti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- L'alfuzosina deve essere somministrata con cautela a pazienti in trattamento con medicinali antiipertensivi o nitrati. La pressione sanguigna deve essere monitorata regolarmente, specialmente all'inizio del trattamento.
- 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. Occorre avvertire i pazienti circa la possibilità di questi effetti e occorre consigliare loro di stendersi fino alla scomparsa totale dei sintomi.
- 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 (vedere paragrafo 4.8). Si deve usare cautela nel prescrivere alfuzosina a pazienti anziani. Il paziente deve essere avvertito del possibile verificarsi di tali eventi.
- Si raccomanda attenzione quando l'alfuzosina viene somministrata a pazienti che hanno risposto con una spiccata ipotensione all'uso di altri alfa₁-bloccanti.
- Il trattamento deve essere iniziato gradualmente nei pazienti con ipersensibilità ad altri bloccanti dei recettori alfa₁.
- 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.
- E' 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 alfa₁-bloccanti. Sebbene il rischio di questo evento con alfuzosina sembri molto basso, i chirurghi oftalmici devono essere informati prima dell'intervento di cataratta circa l'uso attuale o passato di alfa-1 bloccanti, poiché la IFIS può portare a maggiori complicazioni procedurali.
- Il paziente deve essere esaminato prima dell'inizio della terapia con l'alfuzosina, in modo da escludere la presenza di altre condizioni che possano produrre sintomi simili a quelli della IPB.
- Poiché non sono disponibili dati sulla sicurezza clinica in pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (clearance della creatinina <30 ml/min), le compresse a rilascio prolungato di alfuzosina 10 mg non devono essere somministrate a questo gruppo di pazienti.
- 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.
- Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate:

- Bloccanti dei recettori alfa₁ (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni da prendere in considerazione:

- Farmaci antiipertensivi o
- Nitrati

poiché l'uso concomitante aumenta il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

- Potenti inibitori del CYP3A4 (quali itraconazolo, ketoconazolo e ritonavir) poiché i livelli ematici dell'alfuzosina sono aumentati.

La somministrazione di anestetici generali a pazienti trattati con l'alfuzosina può indurre instabilità della pressione sanguigna. Si raccomanda di interrompere le compresse 24 ore prima dell'intervento chirurgico.

In studi su volontari sani non è stata osservata alcuna interazione né di tipo farmacodinamico né di tipo farmacocinetico tra l'alfuzosina ed i seguenti principi attivi: warfarin, digossina e idroclorotiazide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Data l'indicazione terapeutica di questo farmaco, questo paragrafo non è pertinente.

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

Non sono disponibili dati relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli.

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.

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate come segue: 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

- **Patologie del sistema nervoso:**

Comune: debolezza/stanchezza/capogiri, cefalea, vertigini

Non comune: sonnolenza, sincope

- **Patologie dell'occhio:**

Non comune: anomalie della vista

Non nota: sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

- **Patologie cardiache:**

Non comune: tachicardia, palpitazioni

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

Non nota: fibrillazione atriale

- **Patologie vascolari:**

Non comune: vampate, 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, diarrea, secchezza della bocca
Non nota: vomito
- **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: edema, dolori al torace

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ospedalizzato, mantenuto in posizione supina e deve essergli praticato un trattamento convenzionale per l'ipotensione. In caso di ipotensione significativa, il trattamento correttivo appropriato può essere un vasocostrittore che agisca direttamente sulle fibre muscolari vascolari, come la noradrenalina.

Si deve prendere in considerazione la lavanda gastrica e/o la somministrazione di carbone medicinale.

L'alfuzosina ha un elevato legame proteico, pertanto la dialisi può non essere indicata.

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 attivo per via orale, che blocca in modo selettivo i recettori-alfa₁ post-sinaptici.

Studi in vitro hanno confermato la selettività dell'alfuzosina per i recettori alfa1-adrenergici situati a livello della prostata, del trigono vescicale e dell'uretra prostatica.

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. Il trattamento con l'alfuzosina è in grado di rilassare la muscolatura liscia, migliorando così il flusso urinario.

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. L'alfuzosina può causare moderati effetti antiipertensivi.

Nell'uomo, l'alfuzosina migliora lo svuotamento idrico, riducendo il tono muscolare dell'uretra e la resistenza al deflusso vescicale, facilitando così lo svuotamento della vescica.

E' stata osservata una minor frequenza di episodi di ritenzione urinaria acuta nei pazienti trattati con l'alfuzosina rispetto ai pazienti non trattati.

In studi controllati verso placebo condotti in pazienti affetti da IPB, l'alfuzosina:

- ha aumentato significativamente, in media del 30%, il picco di flusso urinario (Q_{max}) in pazienti con $Q_{max} < 15$ ml/s. Tale miglioramento è stato osservato sin dalla prima somministrazione del farmaco;
- ha ridotto significativamente la pressione detrusoriale e ha aumentato il volume di urina, inducendo un forte desiderio di urinare;
- ha ridotto significativamente il volume urinario residuo.

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.

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

L'alfuzosina possiede proprietà farmacocinetiche lineari nell'intervallo di dosi terapeutiche. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto circa 5 ore dopo la somministrazione. Il profilo cinetico è caratterizzato da ampie fluttuazioni interindividuali delle concentrazioni plasmatiche. L'assorbimento aumenta quando il medicinale viene somministrato dopo un pasto.

Assorbimento

Dopo la prima dose (a stomaco pieno) la concentrazione plasmatica massima è stata in media di 7,72 ng/ml, la AUC_{inf} di 127 ng x ora/ml (a stomaco pieno), e il t_{max} di 6,69 ore (a stomaco pieno). In condizioni di stato stazionario (a stomaco pieno) l' AUC media all'intervallo tra le dosi (AUC_{τ}) è stata di 145 ng x ora/ml, la C_{max} media di 10,6 ng/ml e la C_{min} di 3,23 ng/ml.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 90%. Il volume di distribuzione dell'alfuzosina nei volontari sani è di 2,5 l/kg. Si è osservato che si distribuisce prevalentemente a livello della prostata rispetto al plasma.

Eliminazione

L'emivita apparente di eliminazione è di circa 8 ore. L'alfuzosina viene estesamente metabolizzata nel fegato (attraverso varie vie), e i metaboliti vengono eliminati per escrezione renale e probabilmente anche biliare. Dopo somministrazione di una dose orale, il 75-91% viene escreto nelle feci, il 35% in forma immodificata e il rimanente come metaboliti, la qual cosa indica un certo grado di escrezione biliare. Circa il 10% della dose è escreto nelle urine in forma immodificata. Nessuno dei metaboliti risulta farmacologicamente attivo.

Compromissione renale o epatica

Il volume di distribuzione e la clearance aumentano in presenza di funzionalità renale ridotta, probabilmente a causa di una diminuzione del grado di legame alle proteine plasmatiche. L'emivita,

comunque, risulta invariata. Questo cambiamento nel profilo farmacocinetico non viene considerato clinicamente rilevante, di conseguenza non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nei pazienti con insufficienza epatica grave l'emivita è prolungata. Il picco delle concentrazioni plasmatiche è raddoppiato, e la biodisponibilità aumenta rispetto a quella osservata in volontari sani giovani. Le compresse a rilascio prolungato di alfuzosina 10 mg sono quindi controindicate in presenza di insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani

Da un confronto con volontari sani di mezza età, si è osservato che la C_{max} e l'AUC non risultano aumentate nei pazienti anziani.

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.

E' 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)

Rappresentante per l'Italia: ratiopharm Italia S.r.l., Viale Monza n° 270 – Milano

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