

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALFUZOSINA Sandoz 10 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene alfuzosina cloridrato 10 mg

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene lattosio monoidrato 8 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

Compresse bianche, rotonde, a margini smussati, non rivestite, di circa 10 mm di diametro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi funzionali, di grado da moderato a grave, dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse a rilascio prolungato vanno ingerite intere, con una sufficiente quantità di liquido.

##### *Adulti*

1 compressa a rilascio prolungato da 10 mg in unica somministrazione giornaliera. La prima dose deve essere assunta la sera, prima di coricarsi. La compressa deve essere assunta ogni giorno immediatamente dopo il medesimo pasto.

##### *Anziani (di età superiore a 65 anni)*

Come per gli adulti. I dati relativi alla farmacocinetica ed alla sicurezza clinica dimostrano che generalmente non è necessaria la riduzione della dose nei pazienti anziani.

##### *Funzionalità renale ridotta*

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

Generalmente non è necessaria la riduzione della dose (vedere sezione 5.2).

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

ALFUZOSINA Sandoz da 10 mg non deve essere somministrata a pazienti con grave alterazione della funzionalità renale poiché non sono disponibili per questo gruppo di pazienti dati sulla sicurezza clinica (vedere sezione 4.4).

##### *Insufficienza epatica*

ALFUZOSINA Sandoz somministrata in compresse a rilascio prolungato da 10 mg è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica. Preparazioni contenenti una bassa dose di alfuzosina cloridrato possono essere usate in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata come indicato nelle corrispondenti informazioni sul medicinale.

##### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia di alfuzosina non è stata dimostrata nei bambini di età compresa tra 2 e 16 anni (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, l'uso di alfuzosina non è indicato nella popolazione pediatrica.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'alfuzosina, ad altri chinazolinici (come terazosina, doxazosina, prazosina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Condizioni di ipotensione ortostatica.
- Insufficienza epatica.
- Associazione con altri agenti bloccanti il recettore  $\alpha$ -1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

ALFUZOSINA Sandoz 10 mg non deve essere somministrata a pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min) poiché non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza in questa tipologia di pazienti. ALFUZOSINA Sandoz deve essere somministrata con cautela in pazienti trattati con medicinali antiipertensivi o nitrati. La pressione sanguigna deve essere monitorata regolarmente, soprattutto all'inizio del trattamento.

In alcuni pazienti può manifestarsi ipotensione posturale, in presenza o in assenza di sintomi (capogiri, affaticamento, sudorazione), entro qualche ora dalla somministrazione. Tale effetto è transitorio, si verifica all'inizio del trattamento e di solito non impedisce la prosecuzione dello stesso. Il paziente deve essere avvertito della possibilità che si verifichino eventi di questo tipo. In questi casi, il paziente deve rimanere sdraiato fino alla completa scomparsa dei sintomi.

Si deve prestare cautela nella somministrazione di alfuzosina a pazienti che abbiano risposto con marcata ipotensione ad altri  $\alpha$ <sub>1</sub>-bloccanti.

Il trattamento deve essere iniziato gradualmente nei pazienti con ipersensibilità nei confronti di altri agenti bloccanti il recettore  $\alpha$ <sub>1</sub>.

Come nel caso di altri agenti bloccanti il recettore  $\alpha$ <sub>1</sub>, l'alfuzosina deve essere utilizzata con cautela in caso di insufficienza cardiaca acuta.

Nei pazienti cardiopatici, il trattamento dell'insufficienza coronarica deve continuare, tenendo presente che l'assunzione contemporanea di nitrati e di alfuzosina può incrementare il rischio di ipotensione. Qualora episodi di angina pectoris diventassero ricorrenti o peggiorassero, il trattamento con alfuzosina deve essere interrotto.

I pazienti devono essere visitati prima dell'inizio della terapia con alfuzosina per escludere la presenza di altre condizioni che possono produrre sintomi simili a quelli dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

I pazienti devono essere informati di ingerire le compresse intere. Altri modi di somministrazione quali la frantumazione, la polverizzazione o la masticazione delle compresse devono essere evitati. Una somministrazione non corretta può comportare modalità di rilascio e di assorbimento del principio attivo indesiderate, con il rischio di eventi avversi precoci.

Durante interventi di chirurgia della cataratta alcuni pazienti, precedentemente trattati o in trattamento con  $\alpha$ <sub>1</sub>-bloccanti, hanno manifestato la sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS - "Intraoperative Floppy Iris Syndrome", una variante della sindrome della pupilla piccola). Anche se il rischio di questo evento con alfuzosina appare molto basso, i chirurghi oftalmici devono essere informati di un uso attuale o passato di  $\alpha$ <sub>1</sub>-bloccanti prima di procedere con l'intervento di cataratta, poiché IFIS può portare ad un aumento delle complicanze procedurali.

Pazienti con allungamento dell'intervallo QT congenito, con una di allungamento QTc acquisito o che stanno assumendo farmaci noti per aumentare l'intervallo QTc devono essere valutati prima e durante la somministrazione di alfuzosina.

Questo medicinale contiene lattosio. Pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di 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:*

Agenti bloccanti il recettore Alfa-1 (vedere sezione 4.3).

*Associazioni da effettuarsi con cautela:*

- I livelli ematici di alfuzosina vengono aumentati da potenti inibitori del CYP3A4, come ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir.
- Agenti antiipertensivi (vedere sezione 4.4).
- Nitrati (vedere paragrafo 4.4).

L'utilizzo concomitante di agenti antiipertensivi o di nitrati incrementa il rischio di ipotensione. Vedere anche sezione 4.4.

La somministrazione di anestetici generali a pazienti trattati con alfuzosina può indurre instabilità della pressione arteriosa.

Negli studi condotti su volontari sani, non sono state osservate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche, fra l'alfuzosina e le seguenti sostanze attive: warfarin, digossina e idroclorotiazide.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

A causa del tipo di indicazione, questa sezione non risulta pertinente.

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

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di guidare veicoli.

Possono verificarsi reazioni avverse, quali comparsa di capogiri, vertigini ed astenia, soprattutto all'inizio del trattamento. Ciò deve essere preso in considerazione quando si guidano veicoli e si usano macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse considerate almeno probabilmente collegate al trattamento sono elencate qui sotto, in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

*Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea, malore/capogiri.

Non comune: Vertigini, sincope.

*Patologie dell'occhio*

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

*Patologie cardiache*

Non comune: Tachicardia.

Molto raro: Angina pectoris in pazienti con malattia coronarica pre-esistente.

Non nota: Fibrillazione atriale

*Patologie vascolari*

Non comune: Ipotensione (posturale), vampate di calore.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Non comune: Rinite.

*Patologie gastrointestinali*

Comune: Nausea, dolore addominale.

Non comune: Diarrea.

Non nota: Vomito.

*Patologie epatobiliari*

Non nota: Danno epatocellulare, malattia epatica colestatica.

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non nota: Priapismo.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: Eruzione cutanea, prurito.

Molto raro: Orticaria, angioedema.

*Patologie del sistema emolinfopoietico*

Non nota: Neutropenia.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: Astenia

Non comune: Edema, dolore toracico.

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ricoverato in ospedale, tenuto in posizione supina e deve essere attuato un trattamento convenzionale di ipotensione. In caso di ipotensione significativa, il trattamento correttivo appropriato può essere un vasocostrittore che agisce direttamente sulle fibre muscolari vascolari.

Alfuzosina è fortemente legata alle proteine, quindi la dialisi non procura alcun beneficio.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria Farmacoterapeutica: Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici.

Codice ATC: G04C A01

L'alfuzosina, che è un racemato, è un derivato chinazolinico attivo per via orale, in grado di bloccare selettivamente i recettori  $\alpha$ -1 post-sinaptici. Studi *in vitro* hanno confermato la selettività di questa sostanza nei confronti dei recettori  $\alpha$ -1 presenti nel trigono vescicale, nell'uretra e nella ghiandola prostatica. I sintomi clinici dell'iperplasia prostatica benigna (IPB) non risultano correlati soltanto alle dimensioni della prostata, ma anche agli impulsi nervosi simpaticomimetici, che, stimolando i recettori  $\alpha$  post-sinaptici, inducono un aumento della tensione della muscolatura liscia nel tratto inferiore dell'apparato urinario. Il trattamento con alfuzosina rilassa tale muscolatura liscia, migliorando così il flusso urinario.

L'evidenza clinica di uroselettività è stata dimostrata dall'efficacia clinica e dal buon profilo di sicurezza riscontrati in pazienti trattati con alfuzosina, inclusi i pazienti anziani e quelli ipertesi. L'alfuzosina può indurre moderati effetti antiipertensivi.

Nell'uomo, l'alfuzosina migliora i parametri di svuotamento attraverso la riduzione del tono uretrale e della resistenza al deflusso vescicale, facilitando così lo svuotamento della vescica.

È stata osservata una minor frequenza di episodi di ritenzione urinaria acuta in pazienti trattati con alfuzosina rispetto ai pazienti non trattati.

In studi placebo-controllati condotti su pazienti con IPB (iperplasia prostatica benigna), l'alfuzosina ha:

- incrementato in maniera significativa, mediamente del 30%, il flusso urinario massimo ( $Q_{max}$ ) in pazienti con  $Q_{max} < 15$  ml/s. Questo miglioramento è stato osservato fin dalla somministrazione della prima dose;
- ridotto in maniera significativa la compressione esercitata dal detrusore ed aumentato il volume, producendo un forte desiderio di urinare;
- ridotto in maniera significativa il volume urinario residuo.

Tali effetti urodinamici determinano un miglioramento dei sintomi del tratto urinario inferiore (LUTS), cioè sia dei sintomi riferibili al riempimento (irritativi) sia dei sintomi relativi allo svuotamento della vescica (ostruttivi), che è stato chiaramente dimostrato.

#### *Popolazione pediatrica*

Alfuzosina non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia di alfuzosina cloridrato non è stata dimostrata in due studi condotti in 197 pazienti da 2 a 16 anni di età con elevata pressione detrusoriale al punto di fuga ( $LPP \geq 40$  cm H<sub>2</sub>O) di origine neurologica. I pazienti sono stati trattati con alfuzosina cloridrato 0,1 mg/kg/giorno o 0,2 mg/kg/giorno utilizzando adeguate formulazioni pediatriche.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'alfuzosina presenta valori farmacocinetici lineari nell'intervallo delle dosi terapeutiche. Il profilo cinetico è caratterizzato da ampie oscillazioni interindividuali nelle concentrazioni plasmatiche.

#### *Assorbimento*

Formulazione a rilascio prolungato:

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

#### *Distribuzione*

Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 90%. Il volume di distribuzione dell'alfuzosina in volontari sani è di 2,5 l/kg. È stato dimostrato che tale sostanza si distribuisce preferibilmente nella prostata, nel rispetto al plasma.

#### *Eliminazione*

L'emivita plasmatica media dell'alfuzosina è di circa 5 ore. L'alfuzosina viene largamente metabolizzata nel fegato (attraverso diverse vie), i metaboliti vengono escreti per via renale e probabilmente anche attraverso le vie biliari. Di una dose assunta per via orale, il 75-91% viene escreto nelle feci; il 35% come sostanza immodificata e la parte residua come metaboliti, indicando un certo grado di escrezione biliare. Circa il 10% della dose viene escreta nelle urine sotto forma di sostanza immodificata. Nessuno dei metaboliti possiede un'attività farmacologica.

#### *Alterazione epatica o renale*

Il volume di distribuzione e la clearance aumentano in presenza di ridotta funzionalità renale, probabilmente a causa di una diminuzione del grado di legame con le proteine plasmatiche. L'emivita, tuttavia, resta invariata. Questa modifica nel profilo di farmacocinetica non è considerata clinicamente rilevante. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati clinici sulla sicurezza relativamente all'uso in pazienti con insufficienza renale grave, ALFUZOSINA Sandoz 10 mg compresse a rilascio prolungato non deve essere somministrata a questa tipologia di pazienti (vedere sezione 4.2 e 4.4). In pazienti con insufficienza epatica grave, l'emivita risulta prolungata. Il picco di concentrazione plasmatica è raddoppiato e la biodisponibilità aumenta in relazione a

ciò nei giovani volontari sani. ALFUZOSINA Sandoz 10 mg compresse a rilascio prolungato è controindicata in caso di insufficienza epatica (vedere sezione 4.3).

#### *Pazienti anziani*

Compresse a rilascio immediato: l'assorbimento orale è più rapido, e la biodisponibilità (AUC) è maggiore negli anziani (>75 anni) rispetto ai soggetti più giovani.

Compresse a rilascio prolungato: il picco di concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) e la biodisponibilità (AUC) non risultano aumentati nei pazienti anziani rispetto ai volontari di mezza età. L'emivita di eliminazione (t<sub>1/2</sub>) rimane invariata.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano particolari pericoli per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a somministrazioni ripetute, di genotossicità, di potenziale cancerogeno, di tossicità riproduttiva.

Studi non clinici pubblicati sulla sicurezza farmacologica cardiovascolare hanno dimostrato che l'alfuzosina aumenta il potenziale di plateau e prolunga la durata del potenziale d'azione (fibre di Purkinje di coniglio) e l'intervallo QT (cuore di coniglio isolato) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Aumento sodio corrente (hNav1.5) da parte dell'alfuzosina è stato proposto come meccanismo della elettrofisiologia cardiaca alterata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato

Ipromellosa

Povidone K25

Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC-alluminio

10, 20, 30, 50, 60, 60x1, 90, 100 e 180 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

10 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 038155014/M  
10 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 038155026/M  
10 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 038155038/M  
10 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 038155040/M  
10 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 038155053/M  
10 mg compresse a rilascio prolungato 60X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 038155065/M  
10 mg compresse a rilascio prolungato 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 038155077/M  
10 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 038155089/M  
10 mg compresse a rilascio prolungato 180 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 038155091/M

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

7 Agosto 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**