

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alfuzosina Mylan Generics 10 mg compresse a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 10 mg di alfuzosina cloridrato.

### Eccipiente con effetto noto:

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 a rilascio prolungato non rivestite, bianche, rotonde, a bordi smussati.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della sintomatologia da moderata a grave, dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB) compresa la terapia aggiuntiva a cateterizzazione uretrale per ritenzione urinaria acuta (RUA) correlata a IPB e alla gestione dopo rimozione catetere.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti*

IPB: Una compressa a rilascio prolungato da 10 mg al giorno da assumere dopo cena.

RUA: Una compressa da 10 mg al giorno dopo il pasto, da prendere dal primo giorno di cateterizzazione e continuato oltre la rimozione del catetere a meno che non vi sia una ricaduta di ritenzione urinaria acuta o una progressione della malattia.

##### *Anziani (oltre i 65 anni) e pazienti con insufficienza renale*

Sulla base dei dati di sicurezza farmacocinetica e clinica, anziani e pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina  $\geq$  30 ml/min) possono essere trattati con la dose usuale. A causa della mancanza di dati clinici sulla sicurezza, l'alfuzosina non deve essere somministrata a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina  $<$ 30 ml/min, vedi paragrafo 4.4).

##### *Pazienti con insufficienza epatica*

Alfuzosina compresse a rilascio prolungato da 10 mg è controindicata in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia di alfuzosina non è stata dimostrata in bambini da 2 a 16 anni (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, l'alfuzosina non è indicata per l'uso nella popolazione pediatrica.

### Metodo di somministrazione

Per uso orale

Le compresse a rilascio prolungato devono essere ingerite intere con una sufficiente quantità di liquidi. Ogni altro modo di somministrazione, come sgranocchiare, frantumare, masticare, macinare o ridurle in polvere deve essere proibito. Queste azioni possono portare a rilascio e assorbimento impropri del farmaco e quindi a possibile insorgenza di reazioni avverse.

La compressa deve essere presa dopo il pasto

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altre chinazolinici (ad es. terazosina, doxazosina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Condizioni di ipotensione ortostatica.
- Insufficienza epatica.
- Terapia concomitante con altri bloccanti dei recettori alfa-1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Pazienti con compromissione renale grave*

Alfuzosina non deve essere somministrata a pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) poiché non sono disponibili dati clinici di sicurezza per questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

#### *Rischio di ipotensione*

L'alfuzosina deve essere somministrata con cautela a pazienti trattati con prodotti antiipertensivi o con nitrati. La pressione sanguigna deve essere monitorata regolarmente, specialmente all'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.5).

In alcuni pazienti può comparire ipotensione posturale con o senza sintomi (capogiri, affaticamento, astenia, sudorazione) entro poche ore dalla somministrazione (vedere paragrafo 4.8). In questi casi il paziente deve rimanere sdraiato fino a quando i sintomi sono completamente scomparsi.

Questi effetti sono di solito temporanei, compaiono all'inizio del trattamento e, di norma, non pregiudicano la prosecuzione della terapia.

Un pronunciato calo della pressione sanguigna è stato riportato nella sorveglianza post-marketing nei pazienti con fattori di rischio preesistenti (ad esempio malattie cardiache preesistenti e/o trattamento concomitante con farmaci anti-ipertensivi). Il rischio di sviluppare ipotensione e

reazioni avverse correlate può essere maggiore nelle persone anziane. I pazienti devono essere avvertiti circa la possibilità di questi effetti.

Si deve usare cautela quando si somministra l'alfuzosina a pazienti che hanno risposto con una pronunciata ipotensione ad altri bloccanti dei recettori alfa<sub>1</sub>.

In pazienti cardiopatici il trattamento specifico dell'insufficienza coronarica deve essere continuato. Il trattamento con alfuzosina deve essere interrotto se l'angina pectoris ricompare o peggiora.

La concomitante somministrazione di un trattamento specifico per insufficienza coronarica come i nitrati e alfuzosina può aumentare il rischio di comparsa di ipotensione (vedi paragrafo 4.5).

#### *Insufficienza cardiaca*

Come per tutti i bloccanti dei recettori alfa<sub>1</sub>, l'alfuzosina deve essere usata con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca acuta.

#### *Prolungamento dell'intervallo QTc*

I pazienti con prolungamento congenito dell'intervallo QTc, con precedenti noti di prolungamento dell'intervallo QTc acquisito o che stanno assumendo medicinali noti per aumentare l'intervallo QTc devono essere valutati prima e durante la somministrazione di alfuzosina.

#### *Ischemia cerebrale*

Vi è un rischio di disturbi ischemici cerebrali in pazienti con disturbi circolatori cerebrali preesistenti sintomatici o asintomatici, a causa del fatto che l'ipotensione può svilupparsi dopo somministrazione di alfuzosina (vedi paragrafo 4.8).

#### *Precedente storia di ipersensibilità ad altri bloccanti dei recettori alfa<sub>1</sub>*

In pazienti con ipersensibilità ad altri bloccanti dei recettori alfa<sub>1</sub>, il trattamento deve essere iniziato gradualmente.

#### *Uso concomitante con altri potenti inibitori CYP3A4*

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

#### *Sindrome dell'iride a bandiera intraoperatoria*

La Sindrome dell'iride a bandiera intraoperatoria (IFIS, Intraoperative Floppy Iris Syndrome, una variante della sindrome della pupilla piccola) è stata osservata, durante l'intervento di cataratta, in pazienti in trattamento o in precedenza trattati con tamsulosina. Casi isolati sono stati riportati con altri bloccanti dei recettori alfa<sub>1</sub> pertanto non si può escludere la possibilità di un effetto di classe. Poiché l'IFIS può portare ad un incremento delle complicazioni procedurali durante l'operazione della cataratta, l'uso corrente o precedente di bloccanti dei recettori alfa<sub>1</sub> dovrebbe essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico.

#### *Priapismo*

L'alfuzosina, come altri  $\alpha$ 1-bloccanti, è stata associata a priapismo (erezione del pene persistente e dolorosa non correlata all'attività sessuale; vedere paragrafo 4.8).

Poiché questa condizione può portare a impotenza permanente, se non adeguatamente trattata, i pazienti devono essere invitati a cercare assistenza immediata in caso di un'erezione che persiste più di 4 ore.

#### *Lattosio*

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La somministrazione di un anestetico generale ad un paziente trattato con l'alfuzosina può portare a instabilità della pressione sanguigna. Si raccomanda che le compresse siano sospese almeno 24 ore prima dell'intervento chirurgico.

In studi condotti su volontari sani non si è osservata alcuna interazione né di tipo farmacocinetico, né di tipo farmacodinamico fra l'alfuzosina e i seguenti farmaci: warfarin, digossina, idroclorotiazide ed atenololo.

#### *Associazioni controindicate*

- Bloccanti dei recettori alfa1 (vedere paragrafo 4.3).

#### *Uso concomitante non raccomandato:*

- Potenti inibitori del CYP3A4 come itraconazolo, ketoconazolo, inibitori delle proteasi, claritromicina, telitromicina e nefazodone dal momento che aumentano i livelli ematici dell'alfuzosina (vedi paragrafo 4.4).

#### *Ketoconazolo*

Un dosaggio giornaliero ripetuto di 200 mg di ketoconazolo per sette giorni ha comportato un aumento della  $C_{max}$  di 2,1 volte e un aumento di 2,5 volte nell'esposizione di alfuzosina 10 mg compresse a rilascio prolungato in caso di somministrazione 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 a seguito di somministrazione giornaliera di dosi ripetute di ketoconazolo da 400 mg è stato rispettivamente di 2,3 volte e 3,2 volte (vedere paragrafo 5.2).

#### *Associazioni che richiedono attenzione:*

- Agenti antiipertensivi (vedere paragrafo 4.4).
- Nitrati (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti in trattamento con alfuzosina devono essere emodinamicamente stabili prima di iniziare il trattamento con un inibitore della 5-fosfodieserasi (sildenafil, tadalafil, verenafile).

Vedere anche il 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 ci sono dati disponibili sulla ridotta capacità di reazione.

Possono manifestarsi effetti indesiderati quali vertigini, capogiri e astenia, soprattutto all'inizio del trattamento. Di ciò si deve tenere conto quando si guidano autoveicoli o si utilizzano macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Classificazione delle frequenze attese:

Molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni (da  $>1/100$  a  $<1/10$ ), non comuni ( $>1/1000$  a  $\leq 1/100$ ), rari ( $>1/10000$  a  $\leq 1/1000$ ), molto rari ( $\leq 1/10000$ ), non noti (non possono essere stimati dai dati disponibili)

Gli eventi più comunemente riportati sono i capogiri che compaiono in circa il 5% dei pazienti trattati.

Classificazione sistemica organica MedDRA	Comuni ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Non comuni ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Rari ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )	Molto rari ( $< 1/10000$ )	Frequenza nota:
Patologie del sistema emolinfopoietico					Neutropenia trombocitopenia
Patologie del sistema nervoso	Malore/capogiri, cefalea, stanchezza	Vertigini, sonnolenza, sincope*			Disordini ischemici cerebrali o disturbi cerebrovascolari preesistenti (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi			Sindrome dell'iride a bandiera intraoperativa (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni		Angina pectoris prevalentemente in pazienti con malattia coronarica pre-esistente; aggravamento o ricomparsa dell'angina pectoris (vedere paragrafo 4.4).	fibrillazione atriale.
Patologie vascolari		Rossore, ipotensione posturale*			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite			
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea, dispepsia,	Vomito, diarrea, bocca secca			
Patologie epatobiliari					Danno epatocellulare epatopatia colestatica
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo		Eruzione (orticaria, esantema), prurito		Angioedema	

Classificazione sistemica organica MedDRA	Comuni ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Non comuni ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Rari ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )	Molto rari ( $< 1/10000$ )	Frequenza nota:
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, malessere	Dolore toracico edema, vampate di calore, sudorazione			

\* all'inizio del trattamento, con dosi troppo alte o dopo una breve interruzione del trattamento.

#### 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Ipotensione, tachicardia riflessa.

### Gestione

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere ospedalizzato, mantenuto in posizione supina e deve essergli praticato un trattamento convenzionale per l'ipotensione, come l'aggiunta di liquidi e farmaci vasopressori.

In caso di ipotensione significativa, il trattamento correttivo appropriato può essere un vasocostrittore che agisca direttamente sulle fibre muscolari dei vasi.

Deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo.

A causa dell'elevato grado di legame alle proteine plasmatiche, l'alfuzosina è difficilmente dializzabile.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinale utilizzato nell'ipertrofia prostatica benigna, antagonisti dei recettori alfa adrenergici.

Codice ATC: G04CA01

### Meccanismo d'azione

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

### Effetti farmacodinamici

Gli studi farmacologici *in vitro* hanno confermato la selettività dell'alfuzosina per i recettori alfa<sub>1</sub>-adrenergici, situati a livello della prostata, del trigono della vescica urinaria e dell'uretra prostatica.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Ipertrofia prostatica benigna (IPB)

I sintomi clinici dell'iperatrofia prostatica benigna non sono correlati solo con le dimensioni della prostata, ma anche con gli impulsi nervosi simpaticomimetici che, stimolando i recettori alfa post-sinaptici, aumentano il tono dei muscoli lisci del tratto urinario inferiore. Il trattamento con alfuzosina rilascia questi muscoli lisci migliorando in tal modo il flusso urinario.

L'evidenza clinica dell'uroselettività è stata dimostrata dall'efficacia clinica e dal favorevole profilo di sicurezza nei pazienti trattati con l'alfuzosina, inclusi gli anziani e gli uomini con ipertensione.

Tuttavia, l'alfuzosina può causare moderati effetti anti-ipertensivi.

Nell'uomo, l'alfuzosina migliora lo svuotamento, riducendo il tono muscolare dell'uretra e la resistenza al flusso dalla vescica e facilita lo svuotamento della vescica.

In studi controllati verso placebo condotti su pazienti affetti da ipertrofia prostatica benigna, l'alfuzosina ha:

- aumentato significativamente, mediamente del 30%, il picco di flusso urinario ( $Q_{max}$ ) in pazienti con  $Q_{max} < 15$  ml/sec. Tale miglioramento si osserva sin dalla prima somministrazione.
- ridotto significativamente la pressione detrusoriale ed aumentato il volume di urina, associato ad un forte desiderio di urinare.
- ridotto significativamente il volume urinario residuo.

L'efficacia sul picco di flusso urinario è osservata fino a 24 ore dopo l'assunzione.

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

#### Ritenzione urinaria acuta (RUA) correlata a IPB

Una frequenza inferiore di ritenzione urinaria acuta (RUA) è stata osservata in pazienti trattati con alfuzosina rispetto a pazienti non trattati. E' stato dimostrato che l'alfuzosina aumenta le possibilità di successo della minzione spontanea al primo episodio di ritenzione urinaria acuta (RUA) correlata a IPB e nei 6 mesi successivi a questo episodio, riducendo la necessità di un intervento chirurgico.



In uno studio controllato con placebo in doppio cieco che includeva 357 pazienti, l'alfuzosina 10 mg al giorno ha aumentato il tasso di successo della minzione spontanea dopo la rimozione del catetere negli uomini sopra i 65 anni.

88 pazienti (56,1%) nel gruppo dell'alfuzosina hanno urinato, mentre 30 pazienti (35,7%) nel trattamento con placebo hanno urinato ( $p = 0,003$ ).

165 pazienti che hanno raggiunto la minzione con successo durante la prima fase sono stati inclusi nella seconda fase e sono stati riesaminati: l'alfuzosina ha ridotto il rischio di un intervento chirurgico (sia chirurgia d'emergenza a causa di recidiva di RUA o sia chirurgia non di emergenza) rispetto al placebo, con una riduzione del rischio rispettivamente del 61%, 52% e 29% a 1, 3 e 6 mesi di trattamento con alfuzosina.

### Popolazione pediatrica

Alfuzosina Mylan Generics non è indicata 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 un'elevata pressione detrusoriale minima al punto di fuga ( $LPP \geq 40 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) di origine neurologica. I pazienti sono stati trattati con alfuzosina cloridrato 0,1 mg / kg / die o 0,2 mg / kg / die utilizzando adatte formulazioni pediatriche.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La concentrazione massima plasmatica è raggiunta 9 ore dopo la somministrazione.

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

Dopo la prima dose (a stomaco pieno) la concentrazione plasmatica massima media è di 7,72 ng/ml, l' $AUC_{inf}$  127 ng x ora/ml (a stomaco pieno) e  $t_{max}$  6,69 ora (a stomaco pieno). In condizioni di stato stazionario (a stomaco pieno), l' $AUC$  media nell'intervallo tra le dosi ( $AUC_{\tau}$ ) è di 194 (SD = 75) ng x ora / ml, la  $C_{max}$  13,6 (SD= 5.6) ng/ml e la  $C_{min}$  3,1 (SD= 1.6) 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 si distribuisce preferenzialmente nella prostata rispetto al plasma.

### Biotrasformazione

L'alfuzosina è metabolizzata in maniera estesa dal fegato (attraverso varie vie).

Nessuno dei metaboliti è farmacologicamente attivo.

Interazioni metaboliche: l'isoforma CYP3A è il principale enzima epatico coinvolto nel metabolismo dell'alfuzosina (vedere paragrafo 4.5)

### Eliminazione

L'emivita apparente di eliminazione è di circa 9.1 ore. I metaboliti dell'alfuzosina vengono eliminati per escrezione renale e probabilmente anche per via biliare. Il 75-91% di una dose orale viene escreto nelle feci, il 35% in forma immodificata ed il rimanente come metaboliti, il che indica un certo grado di escrezione biliare. Circa il 10% della dose viene escreto nelle urine in forma immodificata.

### Linearità/ Non linearità

L'alfuzosina ha proprietà farmacocinetiche lineari entro l'intervallo terapeutico.

### Compromissione renale o epatica

Rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale, i valori medi della C<sub>max</sub> e dell'AUC sono moderatamente aumentati nei pazienti con compromissione renale, senza modifiche dell'emivita apparente di eliminazione. Questo cambiamento nel profilo farmacocinetico non è considerato clinicamente rilevante con una clearance della creatinina > 30 ml / min.

In pazienti con grave insufficienza epatica l'emivita è prolungata. Il picco della concentrazione plasmatica è raddoppiato e la biodisponibilità aumentata rispetto a quelle di volontari sani giovani.

### Pazienti anziani

La C<sub>max</sub> e l'AUC non aumentano in pazienti anziani rispetto a volontari sani di mezza età.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

## **6.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Eccipienti**

Lattosio monoidrato,  
Ipromellosa,  
Povidone K25,  
Magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

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

Blister PVC/PVDC-alluminio.  
10, 20, 30, 50, 60, 60x1, 90, 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani 20  
20124 Milano – Italia

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

10 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.037413010  
10 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.037413022  
10 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.037413034  
10 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.037413046  
10 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.037413059  
10 mg compresse a rilascio prolungato 60X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC  
n.037413061  
10 mg compresse a rilascio prolungato 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.037413073  
10 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC  
n.037413085

## **9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 07 Agosto 2008

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