

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alfuzosina Ranbaxy 10 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: alfuzosina cloridrato 10 mg.

Eccipienti con effetto noto: lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compresse di colore bianco-biancastro, rotonde, non rivestite, biconvesse con bordi smussati, con impresso "RY 10" su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della sintomatologia funzionale di grado da moderato a grave della iperplasia prostatica benigna (IPB).

Come terapia aggiuntiva con cateterismo nella ritenzione urinaria acuta (RUA) correlata ad IPB.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti*

IPB: La dose raccomandata è una compressa a rilascio prolungato da 10 mg al giorno.

RUA: Una compressa a rilascio prolungato da 10 mg al giorno dopo un pasto da assumere dal primo giorno dell'inserimento del catetere. L'efficacia nel trattamento a lungo termine della RUA non è stata stabilita.

#### *Pazienti anziani (di età superiore ai 65 anni)*

La dose raccomandata è uguale a quella degli adulti. Studi di farmacocinetica e di sicurezza clinica hanno evidenziato che nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Sulla base di studi di farmacocinetica e di sicurezza clinica, i pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min) possono essere trattati con la dose abituale.

Alfuzosina Ranbaxy 10 mg non deve essere somministrata a pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min) in quanto per questo gruppo di pazienti non sono disponibili dati clinici di sicurezza (vedere paragrafo 4.4).

#### *Insufficienza epatica*

L'alfuzosina, somministrata sotto forma di compresse a rilascio prolungato da 10 mg, è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica. Preparazioni che contengono una dose bassa di alfuzosina cloridrato possono essere utilizzate nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, come indicato nel relativo foglio illustrativo.

#### *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.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse a rilascio prolungato devono essere ingerite intere con una quantità sufficiente di liquidi (per esempio un bicchiere d'acqua). Le compresse a rilascio prolungato non devono essere frantumate, masticate o spezzate (vedere paragrafo 4.4).

La prima dose deve essere assunta prima di coricarsi. Le compresse a rilascio prolungato da 10 mg devono essere assunte ogni giorno subito dopo il medesimo pasto.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità all'alfuzosina, ad altre chinazoline (come terazosina, doxazosina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Anamnesi di ipotensione ortostatica.
- Insufficienza epatica.
- Associazione con altri alfa-1 bloccanti.

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

- Poiché non sono disponibili dati clinici di sicurezza nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), Alfuzosina Ranbaxy 10 mg compresse a rilascio prolungato non deve essere somministrata a questo gruppo di pazienti.
- Prima di iniziare la terapia con alfuzosina, il paziente deve essere sottoposto a controlli per escludere la presenza di altre condizioni che possano sviluppare sintomi simili a quelli della IPB.
- Si deve prestare attenzione quando si somministra Alfuzosina Ranbaxy 10 mg compresse a rilascio prolungato a pazienti in trattamento con medicinali antiipertensivi o nitrati. In alcuni pazienti può svilupparsi ipotensione ortostatica entro poche ore a seguito della somministrazione, con o senza sintomi (capogiri, stanchezza, sudorazione). Questi effetti sono transitori, si verificano all'inizio del trattamento e, di solito, non comportano l'interruzione del trattamento. Il paziente deve essere avvisato dell'eventualità della comparsa di questi sintomi. In tali casi, il paziente deve restare in posizione supina fino alla completa scomparsa dei sintomi.
- Nel periodo di sorveglianza post-marketing è stato riportato un calo pronunciato della pressione sanguigna in pazienti con fattori di rischio pre-esistenti (come malattie cardiache sottostanti e/o trattamento concomitante con farmaci antipertensivi).
- Si deve usare cautela nel caso di somministrazione di alfuzosina a pazienti che hanno manifestato grave ipotensione come reazione ad altri bloccanti dei recettori alfa-1.
- Nei pazienti affetti da patologia cardiaca, il trattamento specifico per l'insufficienza coronarica deve essere continuato, tenendo presente che la somministrazione concomitante di nitrati e alfuzosina può aumentare il rischio di comparsa di ipotensione. Se gli episodi di angina ricompaiono, il trattamento con l'alfuzosina deve essere interrotto.
- Come per tutti i bloccanti dei recettori alfa-1, l'alfuzosina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta.
- L'alfuzosina deve essere somministrata con cautela a pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi. Il trattamento deve essere iniziato gradualmente nei pazienti con ipersensibilità ad altri bloccanti dei recettori alfa-1. La pressione sanguigna deve essere regolarmente controllata, in particolare all'inizio del trattamento.
- I pazienti con prolungamento del QTc congenito, con anamnesi di prolungamento del QTc acquisito o che assumono farmaci che notoriamente aumentano l'intervallo QTc, devono essere sottoposti a controlli prima e durante la somministrazione di alfuzosina.

- La “Sindrome dell’iride a bandiera” [IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome), una variante della sindrome della pupilla piccola] è stata osservata durante interventi di chirurgia della cataratta in alcuni pazienti in trattamento o precedentemente trattati con la tamsulosina. Sono stati segnalati casi isolati con alfa-1 bloccanti e non può essere esclusa la possibilità di un effetto di classe. Dato che l’IFIS può aumentare le complicanze chirurgiche durante l’intervento alla cataratta, il chirurgo oftalmico deve essere messo al corrente del trattamento in corso o precedente con alfa-1 bloccanti prima dell’intervento.
- I pazienti devono essere avvertiti che la compressa deve essere ingerita intera. Ogni altro modo di somministrazione, come la frantumazione, la riduzione in polvere o la masticazione delle compresse, deve essere proibito. Una scorretta somministrazione può determinare un rilascio e un assorbimento inappropriati del principio attivo, con il rischio di reazioni avverse precoci.
- Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con malattie ereditarie rare come l’intolleranza al galattosio, la carenza di Lapp lattasi o la sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono usare questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

##### Associazioni controindicate

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

##### Associazioni che richiedono particolare attenzione

- Farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.4).
- Preparazioni a base di nitrati (vedere paragrafo 4.4).
- Potenti inibitori del CYP3A4 (ketoconazolo, itraconazolo, inibitori della proteasi (ritonavir), claritromicina, eritromicina, telitromicina e nefazodone): Aumento della concentrazione di alfuzosina nel sangue e del rischio di effetti indesiderati (vedere paragrafo 5.2).

Ketoconazolo: dosi ripetute giornaliere di 200 mg di ketoconazolo, per sette giorni hanno aumentato di 2,1 volte la  $C_{max}$  e di 2,5 volte l’esposizione di alfuzosina quando è stata somministrata come dose singola a stomaco pieno (pasto ricco di grassi). Non si sono modificati gli altri parametri come  $t_{max}$  e  $t_{1/2}$ .

$C_{max}$  e AUC di alfuzosina, quando è stata somministrata come dose singola a stomaco pieno, sono aumentate rispettivamente di 2,3 e di 3,0 volte, a seguito di 8 giorni di dosi ripetute giornaliere da 400 mg di ketoconazolo (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

La somministrazione di anestetici ai pazienti trattati con alfuzosina può indurre un’ipotensione profonda. Si raccomanda di sospendere la terapia 24 ore prima di un intervento chirurgico.

##### **Altre forme di interazione**

In volontari sani non sono state riferite interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra alfuzosina e i seguenti medicinali: warfarin, digossina, idroclorotiazide e atenololo.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente, considerata l'area delle indicazioni di impiego.

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

Non sono disponibili dati sulla capacità di guidare veicoli.

Possono manifestarsi effetti indesiderati quali vertigini, debolezza, capogiri e astenia, soprattutto all'inizio del trattamento, e se ne deve tenere conto quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

L'effetto indesiderato più comunemente riportato è il capogiro, che si verifica approssimativamente nel 5% dei pazienti trattati.

Gli effetti indesiderati considerati come almeno potenzialmente correlati al trattamento sono elencati qui di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta. La frequenza è definita come:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $>1/100$  a  $<1/10$ ); non comune (da  $>1/1000$  a  $\leq 1/100$ ); raro (da  $>1/10.000$  a  $\leq 1/1000$ ); molto raro ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza			
	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Neutropenia, Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Edema angioneurotico	
Patologie del sistema nervoso	Stanchezza/Capogiri cefalea	Vertigini, sonnolenza		

Patologie dell'occhio		Visione anormale		Sindrome dell'iride a bandiera (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni, dolore al torace	Angina pectoris nei pazienti con precedenti patologie coronariche (vedere paragrafo 4.4)	Fibrillazione atriale
Patologie vascolari		Ipotensione posturale (vedere paragrafo 4.4) (all'inizio principalmente con una dose molto elevata o se si riprende il trattamento dopo una breve interruzione della terapia) Sincope (all'inizio principalmente con una dose molto elevata o se si riprende il trattamento dopo una breve interruzione della terapia)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite		
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolore addominale, dispepsia	Vomito, diarrea, secchezza della bocca		

Patologie epatobiliari			Epatotossicità	Danni epatocellulari, malattie epatiche colestatiche
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, esantema, orticaria		
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Edema, (vedere paragrafo 4.4), malessere, 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: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ospedalizzato, messo in posizione supina e sottoposto alle generali misure di supporto per l'ipotensione. In caso di significativa ipotensione, l'antidoto adeguato è un vasocostrittore che agisce direttamente sulla muscolatura liscia dei vasi sanguigni, come la noradrenalina.

Devono essere prese in considerazione la lavanda gastrica e/o la somministrazione di carbone attivo. A causa dell'elevato legame proteico, l'alfuzosina è difficilmente dializzabile.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori alfa-adrenergici.  
Codice ATC: G04C A01 Alfuzosina

L'alfuzosina, un composto racemico, è un derivato chinazolinico attivo per via orale che blocca selettivamente i recettori alfa-1 post-sinaptici. Studi *in vitro* hanno dimostrato che il farmaco agisce selettivamente sui recettori alfa-1 a livello del trigono vescicale, dell'uretra e della prostata. La sintomatologia clinica della iperplasia prostatica benigna non è solamente correlata alle dimensioni della prostata, ma anche agli impulsi nervosi simpatici che, mediante stimolazione dei recettori alfa post-sinaptici, aumentano la tensione della muscolatura liscia delle basse vie urinarie. Grazie al trattamento con l'alfuzosina, la muscolatura liscia si rilassa e di conseguenza migliora il flusso urinario.

L'evidenza clinica dell'effetto selettivo sulle vie urinarie è comprovata dall'efficacia clinica e dal positivo profilo di sicurezza negli uomini trattati con l'alfuzosina, inclusi i pazienti anziani e ipertesi. L'alfuzosina può indurre dei moderati effetti antiipertensivi.

Negli uomini, l'alfuzosina migliora i parametri di svuotamento riducendo il tono muscolare dell'uretra e la resistenza periferica della vescica e facilitando così lo svuotamento della vescica.

Una minor frequenza di ritenzione urinaria acuta è stata osservata in pazienti trattati con l'alfuzosina rispetto a pazienti non trattati.

Nell'ambito di studi controllati con placebo condotti in pazienti con iperplasia prostatica benigna, l'alfuzosina:

- ha significativamente aumentato il flusso urinario massimale ( $Q_{max}$ ) in pazienti con  $Q_{max} < 15$  ml/sec, mediamente del 30%. Tale miglioramento è stato osservato già dalla prima dose;
- ha significativamente ridotto la pressione del detrusore e aumentato il volume, determinando un forte desiderio di urinare;
- ha significativamente ridotto il volume urinario residuo.

L'efficacia sulla portata di picco si osserva dopo 24 ore dall'assunzione.

Questi effetti urodinamici determinano un miglioramento dei sintomi a carico delle basse vie urinarie (LUTS, Lower Urinary Tract Symptoms), cioè dei sintomi associati alla ritenzione di urina (irritativi) e alla emissione di urina (ostruttivi), come è stato chiaramente dimostrato.

Una frequenza più bassa di ritenzione urinaria acuta è stata osservata nei pazienti trattati con alfuzosina rispetto a quelli non trattati. Alfuzosina 10 mg ha mostrato di aumentare la probabilità di successo dello svuotamento spontaneo in pazienti con un primo episodio di ritenzione urinaria acuta correlata a IPB. In uno studio clinico in doppio-cieco controllato con placebo condotto su 357 pazienti, il tasso di successo dello svuotamento spontaneo dopo la rimozione del catetere è stato del 61,9% nel gruppo trattato con alfuzosina e del 47,9% nel gruppo trattato con placebo ( $p=0,012$ ). Questo aumento relativo del 29% nel tasso di successo dello svuotamento spontaneo è clinicamente significativo poiché è stato possibile dimettere una percentuale più alta di pazienti senza catetere. Nel gruppo ad alto rischio (quantità di urina rimossa  $> 1.000$  ml) l'aumento relativo nel tasso di successo dello svuotamento spontaneo nel gruppo in



trattamento con alfuzosina rispetto al gruppo con placebo è stato persino maggiore rispetto al cambiamento clinicamente significativo all'interno dei dati globali.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di alfuzosina non è indicato nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia di alfuzosina cloridrato non è stata dimostrata in due studi condotti su 197 pazienti di età compresa tra 2 e 16 anni con alta pressione detrusionale 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 al giorno o 0,2 mg/kg al giorno usando formulazioni pediatriche.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Nell'intervallo di dose terapeutica, la farmacocinetica dell'alfuzosina è lineare. Il profilo cinetico è caratterizzato da grandi variazioni interindividuali delle concentrazioni plasmatiche. L'assorbimento aumenta quando il medicinale è somministrato dopo un pasto.

#### *Assorbimento*

In seguito alla prima dose (dopo un pasto) la concentrazione plasmatica massima era 7,72 ng/ml, l' $AUC_{inf}$  127 ng x h/ml (dopo un pasto) e il  $t_{max}$  era di 6,69 ore (dopo un pasto). In condizione di stato stazionario (dopo un pasto) il valore medio dell' $AUC$  nell'arco dell'intervallo di dosaggio ( $AUC_{\tau}$ ) era 145 ng x h/ml, la  $C_{max}$  media 10,6 ng/ml e  $C_{min}$  era 3,23 ng/ml.

#### *Distribuzione*

Il legame alle proteine plasmatiche è circa del 90%. Il volume di distribuzione dell'alfuzosina in volontari sani è di 2,5 l/kg. La sostanza è risultata essere maggiormente distribuita nella prostata rispetto al plasma.

#### *Eliminazione*

L'emivita apparente di eliminazione è di circa 8 ore. L'alfuzosina viene principalmente metabolizzata a livello epatico (varie vie), i metaboliti vengono escreti a livello renale e probabilmente anche attraverso la bile; il 75-91% di una dose orale viene escreto nelle feci, il 35% immodificato e il rimanente sotto forma di metaboliti, il che indica che parte dell'escrezione avviene con la bile. Circa il 10% della dose viene eliminato immodificato nelle urine. Nessun metabolita è attivo a livello farmacologico.

#### *Insufficienza renale o epatica*

Il volume di distribuzione e la clearance aumentano in presenza di ridotta funzione renale, il che è possibilmente dovuto a un minor grado di legame proteico. Tuttavia, l'emivita rimane invariata. Questo cambiamento nel profilo farmacocinetico non è considerato clinicamente significativo. Non risulta quindi necessario procedere ad

aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

L'emivita risulta prolungata nei pazienti con grave insufficienza epatica. La massima concentrazione plasmatica raddoppia e la biodisponibilità aumenta rispetto a quanto avviene nei giovani volontari sani. Alfuzosina Ranbaxy 10 mg compresse a rilascio prolungato è controindicata nell'insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

#### *Pazienti anziani*

La concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) e la biodisponibilità (AUC) non risultano aumentate nei pazienti anziani confrontati con volontari sani 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 alcun pericolo per gli esseri umani sulla base degli studi convenzionali di genotossicità, potenziale carcinogeno o tossicità riproduttiva nei maschi. *In vitro*, l'alfuzosina in concentrazioni clinicamente significative ha prolungato la durata del potenziale d'azione e la durata dell'intervallo QT.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro  
Silice colloidale anidra  
Povidone  
Talco  
Magnesio stearato  
Ipromellosa  
Idrossipropilcellulosa.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

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

Blister in PVC-alluminio.

Confezioni da: 10, 30 e 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 - 20121 Milano

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

- 038661017 "10 mg compresse a rilascio prolungato" 10 cpr. in blister PVC/Al
- 038661029 "10 mg compresse a rilascio prolungato" 30 cpr. in blister PVC/Al
- 038661031 "10 mg compresse a rilascio prolungato" 90 cpr. in blister PVC/Al

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Dicembre 2008

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