

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite

ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite*

Una compressa contiene 2,5 mg di alfuzosina cloridrato.

Eccipienti con effetti noti: lattosio.

*Alfuzosina Zentiva 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato*

Una compressa contiene 5 mg di alfuzosina cloridrato.

Eccipienti con effetti noti: olio di ricino idrogenato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

Compresse rivestite a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della sintomatologia funzionale dell'ipertrofia prostatica benigna.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

**ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite**

*Adulti*

La posologia raccomandata è di 1 compressa di *ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite* 3 volte al giorno (7,5 mg/die).

*Anziani e pazienti in trattamento con antiipertensivi*

Di norma, come precauzione nel prescrivere alfuzosina nei pazienti anziani (di età superiore ai 65 anni) e nei pazienti in trattamento con antiipertensivi, la posologia iniziale dovrebbe essere di 1 compressa mattino e sera.

Queste dosi possono essere aumentate in funzione della risposta clinica, senza comunque superare le 4 compresse da 2,5 mg (10 mg) al giorno.

*Insufficienza renale*

In pazienti con insufficienza renale si raccomanda, per precauzione, che la posologia iniziale sia di 1 compressa di *ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite* 2 volte al giorno e che essa sia poi adattata in funzione della risposta clinica.

*Insufficienza epatica*

Si raccomanda che, in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, la terapia venga iniziata con una compressa al giorno di *ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite*, da aumentarsi a 2 compresse al giorno, in funzione della risposta clinica.

**ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato**

*Adulti*

La posologia di *ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato* è

di 1 compressa 2 volte al giorno (mattino e sera).

#### *Anziani e pazienti in trattamento con antiipertensivi*

Di norma, come precauzione nel prescrivere alfuzosina nei pazienti anziani (di età superiore ai 65 anni) e nei pazienti in trattamento con antiipertensivi, la posologia iniziale dovrebbe essere di una compressa di *ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato* alla sera. Questa dose può essere aumentata in funzione della risposta clinica fino al dosaggio di una compressa di *ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato* due volte al giorno (mattino e sera).

#### *Insufficienza renale*

In pazienti con insufficienza renale si raccomanda, per precauzione, che la posologia iniziale sia di una compressa di *ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato* alla sera, che può essere aumentata a 2 compresse al giorno in funzione della risposta clinica.

#### *Insufficienza epatica*

Si raccomanda che, in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, la terapia venga iniziata con una dose singola di *ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite*, da aumentarsi a una compressa di *ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite* 2 volte al giorno, in funzione della risposta clinica.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Modo di somministrazione*

La prima compressa deve essere assunta subito prima di coricarsi.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti di ipotensione ortostatica.

Associazione concomitante con altri  $\alpha_1$ -antagonisti.

Grave insufficienza epatica.

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

L'alfuzosina deve essere somministrata con cautela ai pazienti in terapia con antiipertensivi o nitrati. In alcuni pazienti può manifestarsi ipotensione ortostatica, con o senza sintomi (capogiri, affaticamento, sudorazione), nelle prime ore successive all'assunzione della alfuzosina. In questi casi il paziente dovrà essere posto in posizione supina sino alla completa risoluzione dei sintomi. Questi fenomeni sono generalmente transitori, compaiono all'inizio della terapia e, di norma, non pregiudicano la prosecuzione del trattamento.

Nella sorveglianza post-marketing è stato riportato un pronunciato calo della pressione sanguigna (collasso circolatorio) in pazienti con fattori di rischio preesistenti (come sottostanti malattie cardiache e/o il trattamento concomitante con farmaci antiipertensivi, età avanzata) (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di sviluppare ipotensione e reazioni avverse correlate può essere maggiore nei pazienti anziani. Pertanto, l'alfuzosina deve essere somministrata con cautela in questo gruppo di pazienti.

Il paziente deve essere informato sulla possibilità che si verifichino questi eventi.

Occasionalmente, in pazienti trattati con *ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato*, si possono riscontrare nelle feci compresse apparentemente intiere, sebbene la cessione del principio attivo sia già avvenuta nel tratto gastrointestinale.

Si deve prestare attenzione quando si somministra alfuzosina a pazienti nei quali altri  $\alpha_1$ -antagonisti hanno determinato un effetto ipotensivo pronunciato o in pazienti in cura con farmaci antiipertensivi o nitrati.

Nei pazienti affetti da patologia coronarica, il trattamento specifico per l'insufficienza coronarica deve essere continuato. Se gli episodi anginosi riappaiono o peggiorano, il trattamento con alfuzosina deve essere interrotto.

Come tutti gli  $\alpha_1$ -bloccanti, alfuzosina deve essere usata con cautela nei soggetti con insufficienza cardiaca acuta.

I pazienti con un prolungamento congenito dell'intervallo QTc, con precedenti noti di prolungamento QTc acquisito o in terapia con farmaci che sono noti causare allungamento dell'intervallo QTc devono essere valutati prima e durante la terapia con alfuzosina.

L'alfuzosina, come altri  $\alpha_1$ -bloccanti, è stata associata a priapismo (erezione del pene persistente e dolorosa non correlata all'attività sessuale). I pazienti devono essere avvertiti della gravità della condizione che, se non propriamente trattata, può portare a impotenza permanente (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Durante interventi di chirurgia della cataratta alcuni pazienti, precedentemente trattati o in trattamento con  $\alpha_1$ -bloccanti, hanno manifestato la sindrome dell'iride a bandiera (IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome, una variante della sindrome della piccola pupilla). Anche se con alfuzosina il rischio di questo evento appare molto ridotto, il chirurgo oculista prima di procedere con l'intervento deve essere al corrente del trattamento in corso o precedente con  $\alpha_1$ -bloccanti poiché la comparsa di IFIS può aumentare le complicanze chirurgiche durante l'intervento.

I pazienti devono essere avvertiti che le compresse devono essere ingerite intere. Ogni altro modo di somministrazione, come frantumare, masticare, macinare o ridurle in polvere deve essere proibito. Queste azioni possono determinare un rilascio e un assorbimento impropri del principio attivo e quindi la possibile insorgenza di reazioni avverse.

In pazienti con preesistenti disturbi cerebrovascolari, sintomatici o asintomatici, vi è il rischio di ischemia cerebrale, a causa dell'azione ipotensiva che si può sviluppare in seguito alla somministrazione di alfuzosina.

#### **Alfuzosina Zentiva 2,5 mg contiene lattosio**

Quindi 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.

#### **Alfuzosina Zentiva 5 mg contiene olio di ricino idrogenato**

Può causare disturbi gastrici e diarrea.

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

#### *Associazioni controindicate*

Altri  $\alpha_1$ -antagonisti (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni), a causa del rischio di potenziamento dell'effetto ipotensivo.

#### *Associazioni che richiedono particolare attenzione*

- Farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).
- Nitrati (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).
- Inibitori potenti del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir) poiché aumentano la concentrazione dell'alfuzosina nel sangue.

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Date le indicazioni terapeutiche questa sezione non si applica.

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

Non ci sono dati disponibili sull'effetto del farmaco sulla capacità di guidare veicoli. Effetti indesiderati quali capogiri ed astenia, si possono manifestare soprattutto all'inizio del trattamento. Di ciò si deve tenere conto quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Classificazione delle frequenze attese:

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

##### *Patologie cardiache*

Non comuni: tachicardia, palpitazioni.

Molto rari: episodi anginosi in pazienti con preesistenti patologie delle arterie coronarie

Non nota: fibrillazione atriale.

##### *Patologie dell'occhio*

Non comuni: visione anomala.

Non nota: sindrome dell'iride a bandiera (IFIS).

##### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comuni: astenia, malessere.

Non comuni: edemi, dolore toracico.

##### *Patologie gastrointestinali*

Comuni: nausea, dolore addominale, diarrea, secchezza della bocca.

Non nota: vomito.

##### *Patologie epatobiliari*

Non nota: lesioni epatocellulari, epatopatia colestatica.

##### *Patologie del sistema nervoso*

Comuni: svenimento/capogiri, vertigini, cefalea.

Non comuni: sonnolenza, sincope.

Non nota: ischemia cerebrale in pazienti con sottostanti disturbi cerebrovascolari

##### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non nota: priapismo.

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Non comuni: rinite.

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comuni: rash, prurito.

Molto rari: orticaria, angioedema.

### *Patologie vascolari*

Comuni: ipotensione (ortostatica).

Non comuni: flushing (rossore).

Non nota: collasso circolatorio in pazienti con fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Non nota: neutropenia, trombocitopenia.

### **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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## **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 marcata ipotensione, un'adeguata terapia correttiva può essere costituita da un vasocostrittore che agisca direttamente sulle fibre muscolari dei vasi.

A causa dell'elevato legame proteico, l'alfuzosina è difficilmente dializzabile: la dialisi non apporta, pertanto, benefici significativi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

*Categoria farmacoterapeutica:* Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna; antagonisti dei recettori alfa-adrenergici. Codice ATC: G04CA01

L'alfuzosina è un derivato chinazolinico attivo per via orale, dotato di attività antagonista selettiva sui recettori  $\alpha_1$ -adrenergici post-sinaptici.

Gli studi farmacologici in vitro hanno confermato la selettività dell'alfuzosina per i recettori  $\alpha_1$ -adrenergici, situati a livello del trigono vescicale, dell'uretra e della prostata.

Studi sperimentali nell'animale in vivo hanno dimostrato che l'alfuzosina diminuisce la pressione uretrale e, di conseguenza, la resistenza al flusso urinario durante la minzione. Inoltre l'alfuzosina inibisce la risposta ipertonica dell'uretra più rapidamente rispetto a quella della muscolatura liscia e risulta caratterizzata da una uroselettività funzionale nel ratto cosciente normoteso in quanto diminuisce la pressione uretrale a dosi inefficaci sulla pressione arteriosa.

In ambito clinico, nell'ipertrofia benigna della prostata, lo sviluppo e la gravità dei sintomi funzionali non sono correlati soltanto alla dimensione dell'adenomioblastoma, ma anche alla componente nervosa simpatica, la quale, per stimolazione dei recettori  $\alpha_1$ -adrenergici postsinaptici, aumenta in generale la tensione della muscolatura liscia del tratto urinario inferiore ed in particolare della componente stromale prostatica.

Studi controllati verso placebo condotti in pazienti con ipertrofia prostatica benigna, hanno mostrato:

- un aumento significativo del picco di flusso urinario sin dalla prima assunzione di

- alfuzosina,
- una riduzione significativa della pressione detrusoriale e un aumento del volume vescicale di urina che produce un forte desiderio di urinare,
- una riduzione significativa del volume urinario residuo.

Questi favorevoli effetti urodinamici hanno portato ad un miglioramento dei sintomi a carico delle basse vie urinarie sia di tipo irritativo che ostruttivo.

L'insufficienza renale cronica anche grave (clearance della creatinina compresa fra 15 e 40 ml/min) non viene aggravata dall'alfuzosina.

#### *Popolazione pediatrica*

L'alfuzosina non è indicata per l'utilizzo nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Caratteristiche della formulazione a pronto rilascio*

L'alfuzosina ha un buon assorbimento, con un valore medio di biodisponibilità del 64%; le concentrazioni massime plasmatiche vengono generalmente raggiunte in circa 1,5 ore (da 0,5 a 6 ore). La cinetica è lineare nel range di dosi terapeutiche. Il profilo cinetico è caratterizzato da ampie variazioni individuali delle concentrazioni plasmatiche.

L'emivita di eliminazione plasmatica risulta circa 4,8 ore. Il legame alle proteine plasmatiche è del 90% circa; il 68,2% alla siero albumina umana ed il 52,5% alle glicoproteine del siero umano.

L'alfuzosina è massivamente metabolizzata ed è escreta principalmente attraverso le vie biliari e da qui nelle feci (75-91%); solo l'11% viene escreto nelle urine in forma non modificata.

Nessuno dei prodotti di biotrasformazione rilevati nell'uomo è dotato di attività farmacodinamica.

Il profilo farmacocinetico dell'alfuzosina non è influenzato dal cibo.

Nei soggetti anziani, di oltre 75 anni, l'assorbimento è più rapido ed i picchi di concentrazione sono più elevati. Inoltre la biodisponibilità può risultare aumentata ed in alcuni pazienti anziani il volume di distribuzione può essere ridotto, restando invariata l'emivita di eliminazione.

Il volume di distribuzione e la clearance dell'alfuzosina sono aumentati nei pazienti affetti da insufficienza renale, dializzati e non, e ciò è dovuto ad un aumento della frazione libera.

L'insufficienza renale cronica, anche se importante (clearance della creatinina fra 15 e 40 ml/min.), non è aggravata dall'alfuzosina.

In pazienti con grave insufficienza epatica, l'emivita di eliminazione plasmatica è prolungata.

Si riscontra inoltre un aumento di 2 volte i valori di concentrazione massima plasmatica (C<sub>max</sub>) e di 3 volte i valori di area sottesa alla curva (AUC). La biodisponibilità è aumentata rispetto a quella osservata nei volontari sani.

Il profilo farmacocinetico dell'alfuzosina non è modificato dall'insufficienza cardiaca cronica.

### *Caratteristiche della formulazione a rilascio prolungato*

La biodisponibilità di *ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato* è il 15% in meno rispetto alla biodisponibilità di *ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite*.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche (C<sub>max</sub>) si ottiene circa 3 ore dopo l'assunzione di *ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato*; il tempo di emivita apparente di eliminazione dell'alfuzosina (t<sub>1/2β</sub>) è di 8 ore.

Questo profilo di farmacocinetica non viene influenzato dall'assunzione di cibo.

**Interazioni metaboliche:** CYP3A4 è il principale enzima epatico coinvolto nel metabolismo dell'alfuzosina. Il ketoconazolo è un potente inibitore del CYP3A4.

Una dose giornaliera di 200 mg di ketoconazolo ripetuta, per sette giorni ha provocato un aumento del  $C_{max}$  (2.11 volte) e dell' $AUC_{last}$  (2.46 volte) di alfuzosina OD 10 mg assunta a stomaco pieno. Altri parametri quali il  $t_{max}$  e il  $t_{1/2\beta}$  non sono stati modificati. La somministrazione giornaliera di 400mg di ketoconazolo, ripetuta per 8 giorni ha aumentato il  $C_{max}$  dell'alfuzosina di 2.3 volte, e l' $AUC_{last}$  e l' $AUC$  di 3.2 e 3.0 volte, rispettivamente (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità condotti con l'alfuzosina hanno dimostrato che essa ha una bassa tossicità in seguito a somministrazione acuta.

Negli studi di tossicità per somministrazioni ripetute (da 1 a 12 mesi nel cane Beagle, da 1 a 6 mesi nel ratto) essa è risultata ben tollerata.

Il farmaco non ha indotto effetti embriotossici o teratogeni né modificato i parametri di fertilità e negli studi di mutagenesi e carcinogenesi non ha rivelato alcun potenziale mutageno o carcinogenico.

La formulazione a rilascio prolungato, somministrata per un mese nel cane a dosi 10 volte superiori la dose terapeutica usata nell'uomo, non ha indotto alcun effetto di ordine funzionale od organico, né accumulo plasmatico.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite*

Nucleo: lattosio, cellulosa microcristallina, povidone, sodio carbossimetilamido, magnesio stearato.

Rivestimento: ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E171).

*ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato*

Nucleo: cellulosa microcristallina, povidone, fosfato bicalcico diidratato, magnesio stearato, olio di ricino idrogenato.

Rivestimento: ipromellosa, glicole propilenico, titanio diossido (E171), ossidi di ferro (E172).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

*ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite*

Conservare a temperatura non superiore a 25° C.

*ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato*

Nessuna speciale precauzione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

*ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite*

Astuccio da 30 compresse in blister.

*ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato*

Astuccio da 20 compresse in blister.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Zentiva Italia S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/B –Milano.

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*ALFUZOSINA ZENTIVA 2,5 mg compresse rivestite: AIC n. 027878014*

*ALFUZOSINA ZENTIVA 5 mg compresse rivestite a rilascio prolungato: AIC n. 027878026*

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

Prima autorizzazione: 12 Aprile 2000/ Rinnovo: Novembre 2009

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALFUZOSINA ZENTIVA 10 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 10 mg di alfuzosina cloridrato.

Eccipienti con effetti noti: olio di ricino idrogenato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento della sintomatologia funzionale dell'ipertrofia prostatica benigna.

Terapia aggiuntiva a cateterizzazione uretrale per ritenzione urinaria acuta correlata a ipertrofia prostatica benigna.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

*Ipertrofia prostatica benigna:* la dose raccomandata è una compressa da 10 mg una volta al giorno, da assumersi dopo il pasto.

*Ritenzione urinaria acuta:* una compressa da 10 mg al giorno dopo il pasto, da assumere dal primo giorno di cateterizzazione.

Le compresse devono essere ingerite intere.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti di ipotensione ortostatica.

Associazione concomitante con altri  $\alpha$ -1-antagonisti.

Insufficienza epatica.

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

L'alfuzosina deve essere somministrata con cautela ai pazienti in terapia con antipertensivi o nitrati.

In alcuni pazienti può manifestarsi ipotensione ortostatica, con o senza sintomi (capogiri, affaticamento, sudorazione) nelle prime ore successive all'assunzione della alfuzosina. In questi casi il paziente dovrà essere posto in posizione supina sino alla completa risoluzione dei sintomi. Questi fenomeni sono generalmente transitori, compaiono all'inizio della terapia e, di norma, non pregiudicano la prosecuzione del trattamento. Nella sorveglianza post-marketing è stato riportato, un pronunciato calo della pressione sanguigna (collasso circolatorio), in

pazienti con fattori di rischio preesistenti (come sottostanti malattie cardiache e/o il trattamento concomitante con farmaci antiipertensivi, età avanzata) (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di sviluppare ipotensione e reazioni avverse correlate può essere maggiore nei pazienti anziani. Pertanto l'alfuzosina deve essere somministrata con cautela in questo gruppo di pazienti. Il paziente deve essere informato sulla possibilità che si verifichino questi eventi.

Si deve prestare attenzione quando si somministra alfuzosina a pazienti nei quali altri  $\alpha_1$ -bloccanti hanno determinato un effetto ipotensivo pronunciato o in pazienti in cura con farmaci antiipertensivi o nitrati.

Nei pazienti affetti da patologia coronarica, il trattamento specifico per l'insufficienza coronarica deve essere continuato.

Se gli episodi anginosi riappaiono o peggiorano, il trattamento con alfuzosina deve essere interrotto.

Come tutti gli  $\alpha_1$ -bloccanti, alfuzosina deve essere usata con cautela nei soggetti con insufficienza cardiaca acuta.

I pazienti con un prolungamento congenito dell'intervallo QTc, con precedenti noti di prolungamento QTc acquisito o in terapia con farmaci che sono noti causare allungamento dell'intervallo QTc devono essere valutati prima e durante la terapia con alfuzosina.

L'alfuzosina, come altri  $\alpha_1$ -bloccanti, è stata associata a priapismo (erezione del pene persistente e dolorosa non correlata all'attività sessuale). I pazienti devono essere avvertiti della gravità della condizione che, se non propriamente trattata, può portare a impotenza permanente (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Durante interventi di chirurgia della cataratta alcuni pazienti, precedentemente trattati o in trattamento con  $\alpha_1$ -bloccanti, hanno manifestato la sindrome dell'iride a bandiera (IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome, una variante della sindrome della piccola pupilla). Anche se con alfuzosina il rischio di questo evento appare molto ridotto, il chirurgo oculista prima di procedere con l'intervento deve essere al corrente del trattamento in corso o precedente con  $\alpha_1$ -bloccanti poiché la comparsa di IFIS può aumentare le complicanze chirurgiche durante l'intervento.

Poiché non vi sono dati clinici sulla sicurezza nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), le compresse da 10 mg a rilascio prolungato non devono essere somministrate a questi pazienti.

I pazienti devono essere avvertiti che le compresse devono essere ingerite intere. Ogni altro modo di somministrazione, come frantumare, masticare, macinare o ridurle in polvere deve essere proibito. Queste azioni possono determinare un rilascio e un assorbimento impropri del principio attivo e quindi la possibile insorgenza di reazioni avverse.

#### **Alfuzosina Zentiva 10 mg contiene olio di ricino idrogenato**

Può causare disturbi gastrici e diarrea.

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

#### *Associazioni controindicate*

Altri  $\alpha_1$ -antagonisti (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni), a causa del rischio di potenziamento dell'effetto ipotensivo.

#### *Associazioni che richiedono particolare attenzione*

- - Farmaci anti-ipertensivi, (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).
- -Nitrati (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)
- - Inibitori potenti del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir) poiché aumentano la concentrazione dell’alfuzosina nel sangue

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

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Date le indicazioni terapeutiche questa sezione non si applica.

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

Non ci sono dati disponibili sull’effetto del farmaco sulla capacità di guidare veicoli. Effetti indesiderati quali capogiri ed astenia si possono manifestare soprattutto all’inizio del trattamento. Di ciò si deve tenere conto quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Classificazione delle frequenze attese:

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

##### *Patologie cardiache*

Non comuni: tachicardia.

Molto rari: episodi anginosi in pazienti con preesistenti patologie delle arterie coronarie

Non nota: fibrillazione atriale.

##### *Patologie dell’occhio*

Non nota: sindrome dell’iride a bandiera (IFIS).

##### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comuni: astenia.

Non comuni: edemi, dolore toracico.

##### *Patologie gastrointestinali*

Comuni: nausea, dolore addominale.

Non comuni: diarrea.

Non nota: vomito.

##### *Patologie epatobiliari*

Non nota: lesioni epatocellulari, epatopatia colestatica.

##### *Patologie del sistema nervoso*

Comuni: svenimento/capogiri, cefalea.

Non comuni: vertigini, sincope.

##### *Patologie dell’apparato riproduttivo e della mammella*

Non nota: priapismo.

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Non comuni: rinite.

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comuni: rash, prurito.

Molto rari: orticaria, angioedema.

##### *Patologie vascolari*

Non comuni: ipotensione (ortostatica), flushing (rossore).

Non nota: collasso circolatorio in pazienti con fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

*Patologie del sistema emolinfopoietico*

Non nota: neutropenia, trombocitopenia.

#### **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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **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 marcata ipotensione, un'adeguata terapia correttiva può essere costituita da un vasocostrittore che agisca direttamente sulle fibre muscolari dei vasi.

A causa dell'elevato legame proteico, l'alfuzosina è difficilmente dializzabile: la dialisi non apporta, pertanto, benefici significativi.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

*Categoria farmacoterapeutica:* Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna; antagonisti dei recettori alfa-adrenergici. Codice ATC: G04CA01

L'alfuzosina è un derivato chinazolinico attivo per via orale, dotato di attività antagonista selettiva sui recettori  $\alpha_1$ -adrenergici post-sinaptici.

Gli studi farmacologici *in vitro* hanno confermato la selettività dell'alfuzosina per i recettori  $\alpha_1$ -adrenergici, situati a livello del trigono vescicale, dell'uretra e della prostata.

Clinicamente il manifestarsi dell'ipertrofia prostatica benigna è associato all'ostruzione infra-vescicale, meccanismo che include fattori sia anatomici (statici) che funzionali (dinamici).

Il meccanismo funzionale dell'ostruzione è riferibile al tono della muscolatura liscia prostatica, che è mediato dai recettori  $\alpha_1$ -adrenergici: l'attivazione degli  $\alpha_1$  recettori stimola la contrazione della muscolatura liscia aumentando in tal modo il tono della prostata, della capsula prostatica, dell'uretra prostatica e del collo vescicale e, di conseguenza, aumentando la resistenza al flusso vescicale, conducendo ad ostruzione al flusso e possibilmente instabilità della vescica.

Il blocco dei recettori  $\alpha_1$  riduce l'ostruzione infravesicale mediante un'azione diretta sulla muscolatura liscia prostatica.

Studi sperimentali nell'animale *in vivo* hanno dimostrato che l'alfuzosina diminuisce la pressione uretrale e, di conseguenza, la resistenza al flusso urinario durante la minzione. Inoltre l'alfuzosina inibisce la risposta ipertonica dell'uretra più rapidamente rispetto a quella della muscolatura liscia e risulta caratterizzata da una uroselettività funzionale nel ratto cosciente normoteso in quanto diminuisce la pressione uretrale a dosi inefficaci sulla pressione arteriosa. Nell'uomo, l'alfuzosina migliora i parametri di svuotamento, riducendo il tono dell'uretra e la resistenza del collo vescicale e facilita lo svuotamento della vescica.

In studi controllati verso placebo condotti in pazienti con ipertrofia prostatica benigna, l'alfuzosina:

- in pazienti con  $Q_{max} \leq 15$  ml/sec., il picco di flusso urinario ( $Q_{max}$ ) aumenta significativamente mediamente del 30%. Tale miglioramento si osserva sin dalla prima

somministrazione.

- riduce significativamente la pressione detrusoriale ed aumenta il volume vescicale di urina, associato ad un forte desiderio di urinare.
- riduce significativamente il volume urinario residuo. In aggiunta, l'efficacia di alfuzosina 10 mg od sul picco di flusso urinario e il limitato effetto sulla pressione arteriosa hanno dimostrato di essere correlati al suo profilo farmacocinetico. Inoltre l'efficacia sul picco di flusso urinario viene mantenuta per tutte le 24 ore dall'assunzione.

Questi effetti urodinamici favorevoli hanno indotto un miglioramento dei sintomi a carico delle basse vie urinarie sia irritativi che ostruttivi, come è stato chiaramente dimostrato.

Una minor frequenza di episodi di ritenzione urinaria acuta è osservata nei pazienti trattati con alfuzosina rispetto ai pazienti non trattati.

Inoltre negli uomini con episodio di ritenzione urinaria acuta correlata a ipertrofia prostatica benigna, alfuzosina aumenta in modo significativo la percentuale di successo dello svuotamento spontaneo dopo rimozione del catetere.

#### *Popolazione pediatrica*

L'alfuzosina non è indicata per l'utilizzo nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

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

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Formulazione a rilascio prolungato:

Il valore medio di biodisponibilità è pari a 104,4% nei confronti della formulazione a rilascio immediato (2.5 mg tid) in volontari sani di mezza età.

La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta 9 ore dopo la somministrazione della formulazione a rilascio prolungato e 1 ora dopo la somministrazione della formulazione a rilascio immediato.

L'emivita di eliminazione è di circa 9.1 ore. Gli studi condotti hanno mostrato che si ottiene un profilo farmacocinetico costante quando il prodotto è somministrato dopo il pasto. In tali condizioni, i valori medi di  $C_{max}$  e di  $C_{trough}$  sono rispettivamente 13,6 (D.S.=5,6) e 3,1 (D.S.=1,6) mg/ml. La media delle  $AUC_{0-24}$  è 194 (D.S.=75) ng.h/ml. Un plateau della concentrazione si osserva dalla 3<sup>a</sup> alla 14<sup>a</sup> ora con concentrazioni superiori a 8,1 ng/ml (Cav) per 11 ore.

Da un confronto con volontari sani di mezza età è risultato che i parametri farmacocinetici ( $C_{max}$  e AUC) non risultano aumentati nei pazienti anziani.

I valori medi di  $C_{max}$  ed AUC, in confronto a quelli ottenuti nei soggetti con funzione renale normale, risultano moderatamente aumentati nei soggetti con insufficienza renale, senza peraltro modificazioni dell'emivita apparente di eliminazione. Questo cambiamento nel profilo farmacocinetico non è considerato clinicamente rilevante. Di conseguenza, non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

Alfuzosina:

Il legame alle proteine plasmatiche dell'alfuzosina cloridrato è circa il 90%. L'alfuzosina subisce un importante metabolismo a livello epatico; solo l'11% del prodotto è escreto immutato attraverso le urine. La maggior parte dei metaboliti (che sono inattivi), vengono escreti attraverso le feci (75 – 91%).

Il profilo farmacocinetico dell'alfuzosina non è influenzato in caso di insufficienza cardiaca cronica.

**Interazioni metaboliche:** CYP3A4 è il principale enzima epatico coinvolto nel metabolismo dell'alfuzosina. Il ketoconazolo è un potente inibitore del CYP3A4. Una dose giornaliera di

200mg di ketoconazolo ripetuta, per sette giorni ha provocato un aumento del  $C_{max}$  (2.11volte) e dell'AUClast (2.46volte) di alfuzosina OD 10mg assunta a stomaco pieno. Altri parametri quali il  $t_{max}$  e il  $t_{1/2\beta}$  non sono stati modificati. La somministrazione giornaliera di 400mg di ketoconazolo, ripetuta per 8 giorni ha aumentato il  $C_{max}$  dell'alfuzosina di 2.3volte, e l'AUClast e l'AUC di 3.2 e 3.0 volte, rispettivamente (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

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

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Ipromellosa, cellulosa microcristallina, olio di ricino idrogenato, mannitolo, povidone, etilcellulosa 20, magnesio stearato, silice colloidale idrata, ferro ossido giallo (E172).

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

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

Nessuna speciale precauzione.

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

Astuccio da 20 compresse in blister opaco.

Astuccio da 30 compresse in blister opaco.

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

Nessuna istruzione particolare.

## **7. titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Zentiva Italia S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/B –Milano

## **8. NUMERI delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio**

ALFUZOSINA ZENTIVA 10 mg compresse a rilascio prolungato - 20 compresse: AIC 027878040

ALFUZOSINA ZENTIVA 10 mg compresse a rilascio prolungato - 30 compresse: AIC 027878038

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

Prima autorizzazione: 12 Aprile 2000/ Rinnovo: Novembre 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco