

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MITTOVAL 2,5 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 2,5 mg di alfuzosina cloridrato.
Eccipienti con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della sintomatologia funzionale dell'ipertrofia prostatica benigna.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La posologia raccomandata è di 1 compressa di MITTOVAL 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 MITTOVAL 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 MITTOVAL 2,5 mg compresse rivestite, da aumentarsi a 2 compresse 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 α_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 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 α_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 α_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 α_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 α_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 α_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.

Mittoval 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate

Altri α_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 d'impiego).
- Nitrati (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 comune: tachicardia, palpitazioni.

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

Non nota: fibrillazione atriale.

Patologie dell'occhio

Non comune: visione anomala.

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, malessere.

Non comune: edemi, dolore toracico.

Patologie gastrointestinali

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

Non comune: vomito.

Patologie epatobiliari

Non nota: lesioni epatocellulari, epatopatia colestatica.

Patologie del sistema nervoso

Comune: svenimento/capogiri, vertigini, cefalea.

Non comune: 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 comune: rinite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash, prurito.

Molto raro: orticaria, angioedema.

Patologie vascolari

Comune: ipotensione (ortostatica).

Non comune: 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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 al-adrenergici post-sinaptici.

Gli studi farmacologici in vitro hanno confermato la selettività dell'alfuzosina per i recettori

α_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'adenomiofibroma, ma anche alla componente nervosa simpatica, la quale, per stimolazione dei recettori α_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 H₂O). 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

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_{max}) 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.

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'AUClast (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 400 mg di ketoconazolo, ripetuta per 8 giorni ha aumentato il C_{max} dell'alfuzosina di 2.3 volte, 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

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

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

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 30 compresse in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A.
Viale L. Bodio, 37/B - Milano.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 026670 024

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

Data della prima autorizzazione: 09.03.1991

Data del rinnovo più recente: 15.11.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MITTOVAL 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 α -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 α_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 α_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 α_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 α_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 α_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.

Mittoval 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 α_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 d'impiego”).

- Nitrati (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 comune: tachicardia.

Molto raro: 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

Comune: astenia.

Non comune: edemi, dolore toracico.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, dolore addominale.

Non comune: diarrea, vomito.

Patologie epatobiliari

Non nota: lesioni epatocellulari, epatopatia colestatica.

Patologie del sistema nervoso

Comune: svenimento/capogiri, cefalea.

Non comune: vertigini, sincope.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: priapismo.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: rinite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash, prurito.

Molto raro: orticaria, angioedema.

Patologie vascolari

Non comune: 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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 α_1 -adrenergici post-sinaptici.

Gli studi farmacologici *in vitro* hanno confermato la selettività dell'alfuzosina per i recettori α_1 -adrenergici, situati a livello del trigono vescicale, dell'uretra e della prostata.

Clinicamente il manifestarsi dell'ipertrofia prostatica benigna è associato all'ostruzione infravesicale, 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 α_1 -adrenergici: l'attivazione degli α_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 α_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 H₂O). 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^a alla 14^a ora con concentrazioni superiori a 8,1 ng/ml (C_{av}) 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 200

mg di ketoconazolo ripetuta, per sette giorni ha provocato un aumento del C_{max} (2.11 volte) e dell'AUClast (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 400 mg 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

Sanofi S.p.A.

Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MITTOVAL 10 mg compresse a rilascio prolungato - 20 compresse: AIC 026670 048

MITTOVAL 10 mg compresse a rilascio prolungato - 30 compresse: AIC 026670 051

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

Data della prima autorizzazione: 15.02.2001

Data del rinnovo più recente: 15.11.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco