

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xatral SR 10 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de alfuzosină 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: ulei de ricin hidrogenat 41,40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate rotunde, biconvexe, conținând 3 straturi: un strat alb între 2 straturi galbene.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomelor funcționale ale hipertrofiei benigne a prostatei.

Tratamentul adjuvant al sondajului vezical în retenția acută de urină determinată de hipertrofia benignă a prostatei.

4.2 Doze și mod de administrare

Hipertrofia benignă a prostatei

Doza recomandată este de un comprimat Xatral SR 10 mg pe zi, administrat oral, imediat după masa de seară.

Retenția acută de urină

Se administrează un comprimat Xatral SR 10 mg, imediat după masa de seară timp de 3-4 zile, respectiv 2-3 zile în care sonda este montată și 1 zi după îndepărtarea acesteia.

Nu s-a stabilit beneficiul tratamentului pentru această indicație la pacienți cu vârsta mai mică de 65 ani și cu durată peste 4 zile.

Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Eficacitatea Xatral SR 10 mg nu a fost demonstrată la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani (vezi pct. 5.1). Prin urmare, Xatral SR 10 mg nu este indicat pentru utilizare la copii și adolescenți.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidrat de alfuzosină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipotensiune arterială ortostatică.
Insuficiență hepatică.
Asociere cu alte α_1 blocante.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Xatral SR nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) datorită lipsei datelor privind siguranța medicamentului.

Clorhidratul de alfuzosină trebuie administrat cu prudență la pacienții tratați cu medicamente antihipertensive sau nitrați (vezi pct. 4.5).

La anumiți pacienți poate să determine hipotensiune arterială ortostatică, cu sau fără simptome (amețeli, fatigabilitate, transpirații), în primele ore după administrare. În acest caz, pacientul trebuie menținut în clinostatism până la dispariția completă a simptomelor. Aceste reacții adverse sunt tranzitorii, apar la începutul tratamentului și nu împiedică, de obicei, continuarea tratamentului. În cadrul supravegherii după punerea pe piață, la pacienți cu factori de risc preexistenți (cum sunt afecțiuni cardiace subiacente și/sau tratament în asociere cu medicamente antihipertensive), a fost raportată scăderea pronunțată a tensiunii arteriale. Riscul de a dezvolta hipotensiune arterială și alte reacții adverse asociate poate fi mai mare la persoanele vârstnice.

Pacientul trebuie atenționat că există posibilitatea apariției acestor simptome.

Se recomandă prudență, în special la vârstnici.

Trebuie să se manifeste prudență atunci când clorhidratul de alfuzosină se administrează la pacienți care au prezentat un răspuns hipotensiv marcat la alt blocant α_1 -adrenergic.

La pacienții coronarieni, clorhidratul de alfuzosină nu trebuie recomandat în monoterapie. Tratamentul specific pentru insuficiența coronariană trebuie continuat. Dacă angina pectorală reappare sau se agravează, tratamentul cu clorhidrat de alfuzosină trebuie întrerupt.

Similar tuturor blocantelor receptorilor α_1 , alfuzosina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă acută.

Pacienții cu interval QTc prelungit congenital, cu istoric cunoscut de prelungire dobândită a intervalului QTc sau care sunt tratați cu medicamente cu efect cunoscut de creștere a intervalului QTc trebuie evaluați înainte și în timpul administrării alfuzosinei.

În timpul operației de cataractă, la unii pacienți aflați sub tratament sau tratați anterior cu α_1 -blocante, s-a observat apariția unei variante a sindromului de pupilă mică (sindrom de iris flasc intraoperator – SIFI). Deși riscul de apariție a acestei reacții pare foarte mic în cazul alfuzosinei, chirurgii oftalmologi trebuie informați înaintea operației de cataractă despre utilizarea actuală sau anterioară de α_1 -blocante, deoarece SIFI poate favoriza creșterea complicațiilor procedurale. Oftalmologul trebuie să fie pregătit în vederea unor posibile modificări ale tehnicii chirurgicale.

Similar altor blocante ale receptorilor α_1 , alfuzosina a fost asociată cu priapism (erecție peniană persistentă, dureroasă, apărută fără stimulare sexuală). Deoarece această tulburare poate conduce la impotență permanentă, dacă nu este tratată adecvat, pacienții trebuie informați cu privire la gravitatea ei (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Trebuie interzis orice alt mod de administrare, cum sunt sfărâmarea, mestecarea, ruperea, măcinarea sau pisarea sub formă de pulbere. Astfel de acțiuni pot duce la o eliberare și o absorbție neadecvată a medicamentului și în consecință, la o posibilă apariție precoce de reacții adverse.

Acest medicament conține ulei de ricin hidrogenat care poate provoca disconfort la nivelul stomacului și diaree.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate

- Alte blocante ale receptorilor alfa₁-adrenergici (prazosin, urapidil, minoxidil) (vezi pct. 4.3): asocierea cu clorhidratul de alfuzosină determină creșterea efectului hipotensor, cu risc de hipotensiune arterială ortostatică severă.

Asocieri care trebuie luate în considerare

- Medicamente antihipertensive: efect antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv) (vezi pct. 4.4).
- Nitrați (vezi pct. 4.4).
- Inhibitori potenți ai citocromului CYP3A4, cum sunt ketoconazol, itraconazol, claritromicină, eritromicină și ritonavir: creșterea concentrației plasmatice a alfuzosinei și accentuarea reacțiilor adverse (vezi pct. 5.2).

Administrarea de anestezice generale la pacienți tratați cu alfuzosină poate determina instabilitatea tensiunii arteriale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu este cazul, deoarece medicamentul este indicat numai la bărbați.

Nu există date disponibile cu privire la siguranța administrării clorhidratului de alfuzosină în timpul sarcinii și despre eliminarea clorhidratului de alfuzosină în laptele uman.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există date disponibile cu privire la afectarea capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pot să apară reacții adverse, cum sunt hipotensiune arterială ortostatică, vertij, amețeli, astenie și tulburări vizuale, în special la începutul tratamentului cu clorhidrat de alfuzosină. Acestea trebuie luate în considerare în cazul conducerii de vehicule și folosirii de utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvență s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: neutropenie, trombocitopenie.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: somnolență.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, lipotimie, cefalee.

Mai puțin frecvente: vertij, sincopă.

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: vedere anormală

Cu frecvență necunoscută: sindrom de iris flasc intraoperator (vezi pct. 4.4).

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie, palpitații.

Foarte rare: angină pectorală la pacienți cu boală coronariană preexistentă (vezi pct. 4.4).

Cu frecvență necunoscută: fibrilație atrială.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială (ortostatică) (vezi pct. 4.4), hiperemie facială tranzitorie.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: rinită.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, dureri abdominale.

Mai puțin frecvente: diaree, xerostomie.

Cu frecvență necunoscută: vărsături.

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: leziune hepatocelulară, boală hepatică asociată cu colestază.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit.

Foarte rare: urticarie, angioedem.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Cu frecvență necunoscută: priapism.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie.

Mai puțin frecvente: edem, dureri toracice (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie internat în spital și menținut în clinostatism. Se instituie tratamentul convențional pentru hipotensiune arterială.

În caz de hipotensiune arterială marcată, tratamentul adecvat constă în administrarea unui vasoconstrictor cu acțiune directă pe fibra musculară netedă vasculară.

Alfuzosina este greu dializabilă, din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatică, prin urmare dializa nu aduce un beneficiu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul hipertrofiei benigne a prostatei, antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici, codul ATC: G04CA01.

Clorhidratul de alfuzosină este un derivat de chinazolină, activ pe cale orală.

Clorhidratul de alfuzosină este un antagonist selectiv al receptorilor alfa₁-adrenergici postsinaptici. Studiile farmacologice *in vitro* au demonstrat selectivitatea clorhidratului de alfuzosină pentru receptorii alfa₁-adrenergici de la nivelul trigonului vezical, uretrei și prostatei.

Blocantele alfa-adrenergice scad obstrucția infra-vezicală prin acțiune directă asupra mușchilor netezi prostatici.

Studiile *in vivo* efectuate la animale au arătat că clorhidratul de alfuzosină scade presiunea uretrală, ceea ce determină scăderea rezistenței la fluxul urinar în timpul micțiunii. Un studiu la șobolani vigili a arătat că efectul asupra presiunii uretrale este mai mare decât cel asupra tensiunii arteriale.

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienți cu hipertrofie benignă a prostatei, clorhidratul de alfuzosină:

- a crescut semnificativ, în medie cu 30%, valoarea maximă a debitului urinar ($Q_{\max}$) la pacienții cu $Q_{\max} \leq 15$ ml/s; această ameliorare se observă de la prima doză;
- a redus semnificativ presiunea detrusorului și a crescut volumul, determinând o senzație de necesitate de micțiune;
- a redus semnificativ volumul urinar rezidual.

În studiul ALFAUR, efectul clorhidratului de alfuzosină asupra reluării micțiunilor a fost evaluat la 357 bărbați cu vârstă de peste 50 ani, care au prezentat un prim episod dureros de retenție acută de urină (RAU) determinată de hipertrofia benignă a prostatei, cu volumul urinar rezidual cuprins între 500 și 1500 ml după montarea sondei vezicale și în timpul primei ore după aceea. În acest studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu două grupuri paralele în care s-a comparat clorhidratul de alfuzosină, 10 mg pe zi, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, cu placebo, evaluarea reluării micțiunilor s-a realizat la 24 ore de la îndepărtarea sondei, dimineața, după cel puțin 2 zile de tratament cu clorhidrat de alfuzosină.

La pacienții care au prezentat un prim episod de retenție acută de urină, tratamentul cu clorhidrat de alfuzosină a permis creșterea semnificativă ($p=0,012$) a reluării micțiunilor după îndepărtarea sondei, respectiv 146 de reluări ale micțiunilor (61,9%) în grupul la care s-a administrat clorhidrat de alfuzosină, față de 58 (47,9%) în grupul placebo.

Copii și adolescenți

Xatral SR 10 mg nu este indicat pentru utilizare la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Eficacitatea clorhidratului de alfuzosină nu a fost demonstrată în două studii clinice efectuate la 197 de pacienți cu vârstă cuprinsă între 2 și 16 ani, cu o creștere a limitei presiunii de scurgere a detrusorului ($PPS \geq 40$ cm H₂O) de cauză neurologică. Pacienții au fost tratați cu clorhidrat de alfuzosină 0,1 mg/kg/zi sau 0,2 mg/kg/zi, utilizând forme farmaceutice adaptate pentru copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Clorhidratul de alfuzosină

Proporția de legare de proteinele plasmatice a clorhidratului de alfuzosină este de aproximativ 90%. Clorhidratul de alfuzosină este intens metabolizat la nivel hepatic, numai 11% din doză eliminându-se prin urină în forma nemodificată.

Majoritatea metaboliților (care sunt inactivi) sunt excretați prin materiile fecale (75-90%).

Profilul farmacocinetic al clorhidratului de alfuzosină nu este modificat în caz de insuficiență cardiacă cronică.

Forma cu eliberare prelungită:

La voluntarii sănătoși de vârstă medie, după administrarea unei doze de 10 mg clorhidrat de alfuzosină, valoarea medie a biodisponibilității este de 104,4% comparativ cu forma cu eliberare imediată, administrată în doză de 7,5 mg clorhidrat de alfuzosină (2,5 mg clorhidrat de alfuzosină de 3

ori pe zi). Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) se atinge la 9 ore după administrare, comparativ cu 1 oră pentru forma cu eliberare imediată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 9,1 ore. Studiile au arătat că biodisponibilitatea este crescută atunci când medicamentul este administrat după masă (vezi pct. 4.2).

La pacienții vârstnici, parametrii farmacocinetici (C_{max} și aria de sub curba concentrației plasmatice a medicamentului în funcție de timp - ASC) nu sunt crescuți, comparativ cu voluntarii sănătoși de vârstă medie.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei >30 ml/minut), valorile medii ale C_{max} și ASC sunt moderat crescute, comparativ cu voluntarii cu funcție renală normală, fără modificarea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Ca urmare, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu clearance-ul creatininei >30 ml/minut.

Interacțiuni metabolice: CYP3A4 este principala enzimă implicată în metabolizarea clorhidratului de alfuzosină. Ketoconazolul este un inhibitor potent al CYP3A4. Doze zilnice de 200 mg ketoconazol, administrate timp de 7 zile, au determinat o creștere de 2,11 ori a C_{max} și de 2,46 ori a ASC_{0-t} (ASC de la momentul zero până la momentul determinării ultimei concentrații plasmatice cuantificabile) pentru clorhidratul de alfuzosină administrat în doză zilnică unică de 10 mg, după masă. Alți parametri, precum timpul după administrarea medicamentului la care se atinge C_{max} (T_{max}) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) nu au fost modificați.

Administrarea timp de 8 zile a 400 mg ketoconazol, zilnic, a determinat creșterea C_{max} de 2,3 ori, a ASC_{0-t} de 3,2 ori și a ASC de 3,0 ori, pentru clorhidratul de alfuzosină (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Strat interior activ:

Manitol(E 421)
Hipromeloză
Povidonă
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Stearat de magneziu

Strat exterior inactiv 1:

Hipromeloză
Ulei de ricin hidrogenat
Etilceluloză
Oxid galben de fer (E 172)
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Stearat de magneziu

Strat exterior inactiv 2:

Hipromeloză
Hipromeloză
Ulei de ricin hidrogenat
Povidonă
Oxid galben de fer (E 172)
Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu 1 blister PVC/Al a 30 comprimate cu eliberare prelungită

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Romania SRL
Strada Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9
Sector 2, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11628/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI:

Aprilie 2019