

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XATRAL LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'alfuzosine5 mg
Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau (voir rubrique 4.4).

- Adultes
1 comprimé de XATRAL LP 5 mg matin et soir.
- Sujets âgés ou hypertendus traités : à titre de précaution systématique, il est recommandé de débiter le traitement par un comprimé de XATRAL LP 5 mg le soir puis d'augmenter la posologie selon la réponse individuelle du patient sans dépasser 1 comprimé de XATRAL LP 5 mg matin et soir.
- Insuffisants hépatiques : il est recommandé de débiter le traitement par un comprimé de XATRAL LP 5 mg par jour puis d'augmenter la posologie selon la réponse individuelle du patient sans dépasser un comprimé de XATRAL LP 5 mg 2 fois par jour.
- Population pédiatrique :
L'efficacité de l'alfuzosine n'a pas été démontrée chez les enfants âgés de 2 à 16 ans (voir rubrique 5.1). Par conséquent, l'alfuzosine ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique.

4.3. Contre-indications

Ce produit ne doit pas être administré dans les situations suivantes:

- hypersensibilité à l'alfuzosine et/ou à l'un des autres composants.
- hypotension orthostatique;
- insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de CHILD-PUGH);
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min);
- association avec les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir ou télaprévir.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par des médicaments antihypertenseurs ou des dérivés nitrés.

Chez certains sujets, une hypotension orthostatique peut apparaître dans les heures qui suivent la prise du médicament, éventuellement accompagnée de symptômes (sensations vertigineuses, fatigue, sueurs). Dans ce cas, le patient devra être maintenu en position allongée jusqu'à ce que les symptômes aient complètement disparu.

Ces phénomènes sont habituellement transitoires, surviennent au début du traitement et n'empêchent pas, en général, la poursuite du traitement.

Le malade devra être informé de la possibilité de survenue de ces incidents.

La prudence est recommandée notamment chez les sujets âgés.

Comme avec tous les alpha-1 bloquants, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance cardiaque aigue.

Les patients ayant un allongement congénital de l'intervalle QTc, un antécédent d'allongement de l'intervalle QTc ou qui sont traités par des médicaments augmentant l'intervalle QTc doivent être surveillés avant et pendant le traitement.

Le Syndrome de l'iris flasque per-opératoire (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités ou précédemment traités par tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres α -1 bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Etant donné que le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte, une administration antérieure ou présente de médicaments α -1 bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention, même si le risque de survenue de SIFP avec l'alfuzosine est faible.

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée)

Précautions d'emploi

La prudence est recommandée quand l'alfuzosine est administrée à des patients qui ont eu une hypotension prononcée en réponse à l'administration d'un autre alpha-1 bloquant.

Chez les patients coronariens, l'alfuzosine ne sera pas prescrit isolément. Le traitement spécifique de l'insuffisance coronaire sera poursuivi. En cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par l'alfuzosine sera interrompu.

Les patients devront être prévenus que les comprimés doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être croqués, mâchés, écrasés ou broyés en poudre. Ces actions peuvent conduire à une libération et à une absorption inappropriée du médicament et en conséquence à des effets indésirables pouvant être précoces.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Inhibiteurs de protéases boostées par ritonavir, télaprévir

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

Associations déconseillées

+ Antihypertenseurs alpha bloquants (prazosine, urapidil)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

+ Kétoconazole, Itraconazole

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

+ Clarithromycine, Erythromycine

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs sauf alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Dérivés nitrés et apparentés (dinitrate d'isosorbide, isosorbide, linsidomine, molsidomine, nicorandil, trinitrine)

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil)

Risque d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé.

Débuter le traitement aux posologies minimales recommandées et adapter les doses progressivement si besoin.

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs sauf alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Dérivés nitrés et apparentés (dinitrate d'isosorbide, isosorbide, linsidomine, molsidomine, nicorandil, trinitrine)

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Grossesse et allaitement

L'indication thérapeutique ne concerne pas la femme.

L'innocuité de l'alfuzosine au cours de la grossesse et le passage de l'alfuzosine dans le lait maternel ne sont pas connus.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'effet de l'alfuzosine sur la capacité à conduire des véhicules.

Une prudence particulière devra être observée par les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machine en raison des risques d'hypotension orthostatique, sensations vertigineuses, asthénie, troubles visuels, surtout en début de traitement par l'alfuzosine.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence d'apparition en utilisant la règle suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

SYSTEME ORGANE	FREQUENCE			
	Fréquent ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)	Peu fréquent ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$)	très rares ($< 0,01\%$)	Non déterminée
Affections cardiaques		tachycardie, palpitations	angine de poitrine chez les patients ayant des antécédents de troubles coronariens	fibrillation auriculaire
Affections oculaires		vision anormale		syndrome de l'iris flasque per-opératoire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie malaise	œdèmes, douleurs thoraciques		
Affections gastro-intestinales	nausées, douleurs abdominales diarrhée, sécheresse buccale			vomissements

Affections hépatobiliaires				atteinte hépatocellulaire cholestase hépatique
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses, vertiges, étourdissements, céphalées	syncope, somnolence		
Affections des organes de reproduction et du sein				priapisme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		congestion nasale		
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés Affections vasculaires	hypotension orthostatique	éruptions cutanées, prurit flush	urticaire, angio-oedème	
Affections hématologiques et du système lymphatique				Neutropénie

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.anism.sante.fr

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, le malade sera hospitalisé et maintenu en position allongée. Un traitement classique de l'hypotension sera institué. En cas d'hypotension importante, un vasoconstricteur agissant directement sur les fibres musculaires des vaisseaux peut être utilisé.

Du fait de sa fixation protéique élevée, l'alfuzosine est difficilement dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ALPHA-BLOQUANTS,

Code ATC: **G04CA01**

(G: système génito-urinaire et hormones sexuelles)

L'alfuzosine est un dérivé de la quinazoline, actif par voie orale. C'est un antagoniste sélectif des récepteurs alpha-1 adrénergiques post-synaptiques. Les études de pharmacologie réalisées in vitro ont confirmé la sélectivité de l'alfuzosine pour les récepteurs alpha-1 adrénergiques situés au niveau de la prostate, du trigone vésical et de l'urètre.

Les alpha bloquants, par une action directe sur le muscle lisse du tissu prostatique, diminuent l'obstruction infra-vésicale. Les études in vivo chez l'animal ont montré que l'alfuzosine diminuait la pression urétrale et donc la résistance au flux urinaire lors de la miction. Une étude chez le rat vigile montre un effet sur la pression urétrale d'amplitude supérieure à l'effet sur la pression artérielle.

Lors d'études contrôlées contre placebo chez des patients souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate, l'alfuzosine:

- a augmenté de façon significative le flux urinaire d'une moyenne de 30 % chez des patients ayant un débit ≤ 15 ml/s. Cette amélioration est observée dès la première prise,
- a diminué de façon significative la pression du détrusor et augmenté le volume provoquant la sensation du besoin d'uriner,

- a réduit significativement le volume urinaire résiduel.

Ces effets conduisent à une amélioration des symptômes urinaires irritatifs et obstructifs. Ils n'entraînent pas d'effet délétère sur les fonctions sexuelles.

Population pédiatrique

L'alfuzosine ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2).

L'efficacité du chlorhydrate d'alfuzosine n'a pas été démontrée dans 2 études menées chez 197 patients âgés de 2 à 16 ans avec une pression de fuite élevée au niveau du detrusor (PDF \geq 40 cm H₂O) d'origine neurologique. Les patients ont été traités avec 0,1 mg/kg/j ou 0,2 mg/kg/j de chlorhydrate d'alfuzosine en utilisant des formulations pédiatriques adaptées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 3 heures après l'administration.

La demi-vie plasmatique d'élimination est de 8 heures.

La biodisponibilité est diminuée d'environ 15 % en moyenne par rapport à celle de la formule à libération immédiate à 2,5 mg.

Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié par la prise concomitante de nourriture.

L'alfuzosine subit une importante métabolisation par le foie avec excrétion dans les urines de seulement 11 % du composé inchangé.

La plupart des métabolites (qui sont inactifs) sont excrétés dans les fèces (75 à 90 %).

Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, l'absorption de l'alfuzosine est plus rapide et les concentrations maximales plus élevées. La biodisponibilité peut être augmentée et on observe chez certains patients une réduction du volume de distribution. La demi-vie d'élimination reste inchangée.

Chez les insuffisants hépatiques sévères, la demi-vie d'élimination est prolongée. La biodisponibilité est augmentée comparativement au volontaire sain.

Chez les insuffisants rénaux, nécessitant ou non une dialyse, le volume de distribution et la clairance de l'alfuzosine augmentent du fait d'une élévation de la fraction libre. L'ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min.

En cas d'insuffisance cardiaque chronique, les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alfuzosine ne sont pas modifiées.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, polyvidone K 29/32, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, stéarate de magnésium, huile de ricin hydrogénée.

Pelliculage: hypromellose, propylèneglycol, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune*

* contenant 1,764 % d'oxyde de fer rouge.

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

56 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI-AVENTIS FRANCE

1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND

75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 336 615-0 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 336 616-7: 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 336 617-3 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 336 619-6: 60 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 558 144-4: 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.