

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alfuzosine Sandoz 10 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'hydrochlorate d'alfuzosine.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé contient 8 mg de monohydrate de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimés non pelliculés, biconvexes, ronds, blancs avec un diamètre d'environ 10 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes fonctionnels modérés à sévères de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le comprimé à libération prolongée doit être avalé dans son entier avec une quantité suffisante de liquide.

Adultes

1 comprimé de 10 mg à libération prolongée une fois par jour. La première dose doit être prise au moment du coucher. Le comprimé doit être pris tous les jours immédiatement après le même repas.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

Comme pour les adultes. Les données pharmacocinétiques et de sécurité cliniques ont montré qu'une réduction de dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés.

Diminution de la fonction rénale

Insuffisance rénale légère à modérée (clairance créatinique ≥ 30 ml/min):

Une réduction de dose n'est généralement pas nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale sévère (clairance créatinique < 30 ml/min):

Etant donné qu'on ne dispose pas de données de sécurité cliniques pour ce groupe de patients, Alfuzosine Sandoz 10 mg ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance créatinique < 30 ml/min) (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Alfuzosine Sandoz 10 mg en comprimés à libération prolongée est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Les préparations contenant une faible dose d'hydrochlorate d'alfuzosine peuvent être utilisées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée conformément aux instructions reprises dans leur information produit.

Population pédiatrique

L'efficacité de l'alfuzosine n'a pas été démontrée chez des enfants âgés de 2 à 16 ans (voir rubrique 5.1). Dès lors, l'alfuzosine n'est pas indiquée dans la population pédiatrique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'alfuzosine, à d'autres quinazolines (p. ex. térazosine, doxazosine, prazosine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladies liées à une hypotension orthostatique
- Insuffisance hépatique sévère
- Association avec d'autres alpha-1-bloquants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Etant donné qu'on ne dispose pas de données de sécurité cliniques pour ce groupe de patients, Alfuzosine Sandoz 10 mg ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance créatinique < 30 ml/min).

Alfuzosine Sandoz doit être administré avec prudence chez les patients sous traitement antihypertenseur ou des nitrates. La tension artérielle doit être surveillée régulièrement, et ceci plus spécialement en début de traitement.

Certains patients peuvent faire une hypotension orthostatique accompagnée ou non de symptômes (vertiges, fatigue, transpiration) dans les heures suivant l'administration. Cet effet est transitoire et survient surtout en début de traitement. Il ne nécessite habituellement pas l'arrêt du traitement. Le patient doit être informé du risque de survenue de ces symptômes. En cas de survenue de ces symptômes, le patient doit se coucher jusqu'à leur disparition complète.

Une chute importante de la pression artérielle a été rapportée, dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants (comme des maladies cardiaques sous-jacentes et/ou en cas de traitement concomitant avec des antihypertenseurs).

Le risque de développer une hypotension, ainsi que des effets indésirables qui y sont associés, peut être accru chez les personnes âgées.

La prudence est de rigueur lorsque l'alfuzosine doit être administrée à des patients ayant répondu par une hypotension sévère à d'autres alpha-1-bloquants.

Chez les patients ayant fait des réactions d'hypersensibilité à d'autres α_1 -bloquants, le traitement doit être instauré progressivement.

Comme c'est le cas avec tous les α_1 -bloquants, l'alfuzosine doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë.

Chez les patients cardiaques, le traitement de l'insuffisance coronarienne doit être poursuivi en tenant compte du fait que l'administration concomitante de nitrates et l'alfuzosine peut augmenter le risque d'hypotension. En cas de récurrence ou d'aggravation d'un angor, le traitement par alfuzosine doit être arrêté.

Les patients doivent être examinés avant l'instauration du traitement par alfuzosine afin d'exclure toute autre maladie susceptible de provoquer des symptômes similaires à ceux observés dans l'HBP.

Il faut attirer l'attention des patients sur le fait que le comprimé doit être avalé entier. Les autres façons de prendre le médicament, p. ex. en l'écrasant, en le réduisant en poudre ou en le mâchant doivent être évitées. Si le médicament n'est pas avalé entier, cela peut entraîner une mauvaise libération et une mauvaise absorption de son principe actif qui peuvent être associées à un risque d'effets indésirables précoces.

Le "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS, une variante du syndrome de pupille petite) a été observé au cours de la chirurgie de cataracte chez certains patients actuellement traités ou ayant été traités dans le passé avec des α_1 -bloquants.

Bien que le risque que cet événement se produise avec l'alfuzosine soit très faible, les chirurgiens ophtalmiques doivent être informés, préalablement à une chirurgie de la cataracte, de l'utilisation actuelle ou passée d' α_1 -bloquants, un IFIS pouvant induire une augmentation des complications procédurales.

Les patients qui présentent un allongement congénital de l'intervalle QTc, des antécédents connus d'un allongement acquis de l'intervalle QTc ou qui suivent un traitement à base de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc doivent être évalués avant et pendant l'administration d'alfuzosine.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou des problèmes de malabsorption du glucose-galactose ne peuvent pas prendre ce médicament.

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

Associations contre-indiquées:

Alpha-1-bloquants (voir rubrique 4.3).

Associations nécessitant la prudence:

- Les inhibiteurs du CYP3A4 puissants, notamment le kétocoazole, l'itraconazole et le ritonavir augmentent les taux sanguins d'alfuzosine.
- Antihypertenseurs (voir rubrique 4.4).
- Nitrates. (voir rubrique 4.4).

La prise concomitante d'antihypertenseurs ou de nitrates augmente le risque d'hypotension. Voir aussi rubrique 4.4.

L'administration d'un anesthésique à un patient traité par alfuzosine peut provoquer une instabilité de la pression artérielle.

Dans les études menées sur des volontaires sains, aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'a été observée entre l'alfuzosine et les principes actifs suivants: warfarine, digoxine, hydrochlorothiazide et aténolol.

Kétoconazole: une administration quotidienne répétée de 200 mg de kétoconazole, pendant sept jours, a entraîné une augmentation de la C_{max} (multipliée par 2,1). L'administration quotidienne répétée de 400 mg de kétoconazole, a entraîné une augmentation de la C_{max} (multipliée par 2,3) et une augmentation de l'ASC_(dernière) (multipliée par 3,2) de l'alfuzosine.

Une augmentation de l'exposition à l'alfuzosine (multipliée par 2,5) a été observée lorsque le médicament a été administré dans des conditions prandiales (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Etant donné l'indication de ce médicament, cette rubrique n'est pas d'application.

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

On ne dispose pas de données sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules.

Des effets indésirables tels que vertiges et asthénie peuvent apparaître surtout en début de traitement. Il faut en tenir compte en cas de conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent rencontrés sont des sensations vertigineuses, qui surviennent chez environ 5% des patients traités.

Les effets indésirables suivants ont été considérés comme pouvant éventuellement être liés au traitement. Ils sont classés par système organique et fréquence absolue. Ces fréquences correspondent à: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($> 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($> 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($> 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique
Fréquence indéterminée: neutropénie, thrombopénie

Troubles du système nerveux
Fréquent: céphalées, évanouissements/étourdissements
Peu fréquent: vertiges, somnolence

Affections oculaires
Fréquence indéterminée: syndrome de l'iris flasque intraopératoire (voir rubrique 4.4)

Affections cardiaques
Peu fréquent: syncope (d'abord et avant tout avec une dose trop forte ou si le traitement est renouvelé après une courte interruption du traitement), hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4) (d'abord et avant tout avec une dose trop forte ou si le traitement est renouvelé après une courte interruption du traitement), tachycardie
Très rare: angine de poitrine majoritairement chez des patients présentant une coronaropathie préexistante (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée: fibrillation auriculaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Peu fréquent: rhinite

Affections gastro-intestinales
Fréquent: nausées, douleur abdominale, dyspepsie
Peu fréquent: diarrhée, bouche sèche, vomissements

Affections hépatobiliaires
Fréquence indéterminée: lésion hépatocellulaire, maladie hépatique cholestatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Peu fréquent: éruptions cutanées (urticairiennes, exanthème), prurit
Très rare: angio-œdème

Affections des organes de reproduction et du sein
Fréquence indéterminée: priapisme

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: asthénie

Peu fréquent: oedème, douleurs thoraciques, bouffées de chaleur

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient doit être hospitalisé, maintenu en décubitus dorsal, et un traitement conventionnel de l'hypotension, comme l'ajout de fluides et de vasopresseurs, doit être administré.

En cas d'hypotension significative, le traitement correcteur approprié peut être un vasoconstricteur qui agit directement sur les fibres musculaires vasculaires.

En raison de sa liaison protéique élevée, l'alfuzosine est difficilement dialysable.

Du charbon actif doit être administré après avoir éventuellement procédé à un lavage gastrique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques.

ATC code: G04C A01

Mécanisme d'action

L'alfuzosine, qui est un composé racémique, est un dérivé de la quinazoline actif par voie orale qui inhibe sélectivement les récepteurs alpha-1 postsynaptiques. Les études in vitro ont confirmé la sélectivité de l'alfuzosine pour les récepteurs alpha1 situés au niveau du trigone vésical, de l'urètre et de la prostate. Les symptômes cliniques de l'HBP sont non seulement liés au volume de la prostate mais aussi au tonus nerveux sympathique qui, en stimulant les récepteurs alpha postsynaptiques, augmente la tension des muscles lisses des voies urinaires inférieures. Le traitement par alfuzosine relâche les muscles lisses et améliore ainsi le débit urinaire.

Efficacité et sécurité clinique

Les résultats cliniques ont montré l'urosélectivité de l'alfuzosine et son bon profil de sécurité, y compris chez les patients âgés et les hypertendus. L'alfuzosine peut provoquer des effets antihypertenseurs modérés.

Chez l'homme, l'alfuzosine améliore les paramètres d'évacuation en réduisant le tonus urétral et la résistance au niveau du col vésical et facilite ainsi la vidange de la vessie.

L'incidence de la rétention urinaire aiguë a été moins élevée chez les patients traités par alfuzosine que chez les patients non traités.

Des études contrôlées par placebo chez des patients HBP ont montré que l'alfuzosine

- augmente significativement, en moyenne de 30%, le débit urinaire maximum (Q_{\max}) chez les patients dont le $Q_{\max} < 15$ ml/s. Cette amélioration est observée dès la première dose;
- diminue significativement la pression du detrusor et augmente le volume entraînant un fort besoin d'évacuation;
- diminue significativement le volume résiduel.

Ces effets urodynamiques positifs entraînent une amélioration clairement démontrée des symptômes du tractus urinaire inférieur, aussi bien de remplissage (irritatifs) que d'évacuation (obstructifs).

Population pédiatrique

L'alfuzosine n'est pas indiquée dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2).

L'efficacité du chlorhydrate d'alfuzosine n'a pas été démontrée dans les deux études menées chez 197 patients âgés de 2 à 16 ans présentant une pression détusorienne de fuite élevée (LPP ≥ 40 cm d'eau) d'origine neurologique. Les patients ont été traités avec 0,1 mg/kg/jour ou 0,2 mg/kg/jour de chlorhydrate d'alfuzosine en utilisant des formulations pédiatriques adaptées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans la fourchette de ses doses thérapeutiques, l'alfuzosine a une pharmacocinétique linéaire. Son profil cinétique se caractérise par d'importantes variations interindividuelles de sa concentration plasmatique.

Absorption

La valeur moyenne de la biodisponibilité relative d'Alfuzosine Sandoz est de 104% par rapport à la forme à libération immédiate chez les volontaires sains. La concentration plasmatique maximale est atteinte 9 heures après l'administration. La demi-vie d'élimination apparente est de 9 heures. Des études ont montré que des profils pharmacocinétiques cohérents sont obtenus lorsque le produit est administré après un repas. Dans des conditions prandiales, la C_{\max} moyenne et la C_{\min} moyenne sont respectivement de 14 ($\pm 5,6$) ng/ml et de 3 ($\pm 1,6$) ng/ml. L' ASC_{0-24} moyenne est de 194 (± 75) ng*h/ml.

Distribution

La liaison aux protéines est d'environ 90%. Le volume de distribution de l'alfuzosine chez les volontaires sains est de 2,5 l/kg. Il a été montré que la distribution de l'alfuzosine était plutôt prostatique que plasmatique.

Élimination

Le profil cinétique est caractérisé par de larges fluctuations interindividuelles des concentrations plasmatiques (multipliées par 7). La demi-vie d'élimination de l'alfuzosine est d'environ 5 heures (1 à 10 heures). L'alfuzosine est fortement métabolisée au niveau du foie (plusieurs voies). Ses métabolites sont éliminés par excrétion rénale et probablement aussi par la bile. Sur une dose orale, 75-91% sont excrétés dans les fèces; 35% sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolites indiquant un certain taux d'excrétion par la bile. Environ 10% de la dose sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée. Aucun métabolite ne possède d'activité pharmacologique.

Insuffisance rénale/hépatique

Le volume de distribution et la clairance augmentent proportionnellement à la diminution de la fonction rénale, peut-être en raison de la diminution de la liaison aux protéines. Le temps de demi-vie d'élimination reste cependant inchangé. Ce changement au niveau du profil pharmacocinétique n'est pas considéré cliniquement pertinent. Pour cette raison, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée. Étant donné l'absence de données de sécurité cliniques en ce qui concerne les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, Alfuzosine Sandoz 10 mg comprimés à libération prolongée ne doit pas être administré à ce groupe de patients

(voir rubriques 4.2 et 4.4). Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, le temps de demi-vie d'élimination est prolongé. Chez les insuffisants hépatiques sévères, la concentration plasmatique maximum est doublée, et la biodisponibilité augmente par rapport à celle observée chez les jeunes volontaires sains. Alfuzosine Sandoz 10 mg comprimés à libération prolongée est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

Patients âgés

Comprimé à libération immédiate: chez les patients âgés (> 75 ans), l'absorption orale est plus rapide et la biodisponibilité (AUC) plus élevée que chez les sujets jeunes.

Comprimés à libération prolongée: comparativement aux volontaires sains d'âge moyen, la concentration plasmatique maximum (C_{max}) et la biodisponibilité (AUC) ne sont pas augmentées chez les sujets âgés.

Le temps de demi-vie d'élimination (t_{1/2}) reste inchangé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études non cliniques publiées sur la pharmacologie de l'innocuité cardiovasculaire ont démontré qu'à des concentrations cliniquement pertinentes, l'alfuzosine augmente le potentiel du plateau et allonge la durée potentielle d'action (fibres de Purkinje de lapin) et l'intervalle QT (cœur isolé de lapin).

Une augmentation des courants sodiques (hNa_v1,5) par l'alfuzosine a été proposée comme mécanisme de la modification de l'électrophysiologie cardiaque.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Monohydrate de lactose
Hypromellose
Povidone K25
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Plaquette en PVC / PVDC-aluminium.

10, 20, 30, 50, 60, 60x1, 90, 100 et 180 comprimés

Résumé des Caractéristiques du Produit

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE294192

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de révision du texte: xx/xxxx

Date d'approbation du texte: 06/2015