RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xatral Uno 10 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'alfuzosine. Chaque comprimé contient 10mg de chlorhydrate d'alfuzosine.
Excipients : chaque comprimé contient 41,4 mg d'huile de ricin hydrogénée
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée constitué de 3 couches, rond biconvexe, jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne prostatique.
Thérapie adjuvante à la cathétérisation uréthrale en cas de rétention urinaire aiguë en relation avec une hypertrophie bénigne de la prostate.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie recommandée est de 1 comprimé à 10 mg par jour à prendre après le repas.
En cas de rétention urinaire aiguë : 1 comprimé à 10 mg par jour à prendre après le repas dès le premier jour de cathétérisation.

Insuffisance rénale
Etant donné qu'on ne dispose d'aucune donnée clinique de sécurité chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), ne pas administrer alfusozine 10 mg comprimés à libération prolongée à ce groupe de patients.

Population pédiatrique
L'efficacité de Xatral n'a pas été établie chez les enfants âgés de 2 à 16 ans (voir rubrique 5.1). Xatral est contre-indiqué dans la population pédiatrique.

Mode d'administration
Le comprimé est à avaler sans être croqué.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Antécédents d'hypotension orthostatique
- Association avec d'autres α_1-bloquants
- Insuffisance hépatique
- Administration concomitante de ritonavir seul ou en association avec l'ombitasvir/le paritaprévir, le lopinavir, le nirmatrelvir

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Comme pour tous les α_1 - bloquants, chez certains sujets, en particulier les patients traités par des anti-hypertenseurs, une hypotension orthostatique peut apparaître dans les heures qui suivent la prise du médicament, particulièrement en début de traitement. Elle est accompagnée ou non, de symptômes (sensations vertigineuses, fatigue, sueurs).
Dans ce cas, le malade devra être placé en position allongée jusqu'à disparition complète des symptômes.
Ces phénomènes sont généralement transitoires et n'empêchent pas en général la poursuite du traitement, après une adaptation du dosage.

Au cours de la surveillance post-commercialisation, une baisse prononcée de la pression artérielle a été rapportée chez des patients présentant des facteurs de risque préexistants (tels qu'une maladie cardiaque sous-jacente et / ou un traitement concomitant par des antihypertenseurs).
Un âge avancé contribuera au risque de développer une hypotension sévère.
Le malade devra être informé de la possibilité de survenue de ces incidents.
L'alfuzosine doit être administrée avec prudence chez les patients souffrant d'une hypotension orthostatique symptomatique ou traités par des antihypertenseurs ou des dérivés nitrés (voir rubrique 4.5). La pression sanguine doit être mesurée régulièrement, en particulier en début de traitement.

Avant et pendant l'administration d'alfuzosine, il faut évaluer les patients ayant un allongement congénital de l'intervalle QTc ou des antécédents connus d'allongement acquis de l'intervalle QTc, ainsi que les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc.

Précautions d'emploi

Sujets ayant présenté une hypersensibilité aux α_1-bloquants.

L'alfuzosine doit être administrée avec prudence chez les patients ayant eu une réaction hypotensive prononcée à un autre alpha-bloquant (voir rubrique 4.5).

Chez les patients coronariens, le traitement spécifique de l'insuffisance coronarienne devrait être poursuivi. Si une angine de poitrine réapparaissait ou s'aggravait, l'alfuzosine devrait être arrêtée.

Il est indispensable d'exclure un cancer de la prostate avant de débuter le traitement d'autant que les premiers symptômes sont proches de ceux observés en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate.

Comme c'est le cas avec tous les alpha1-bloquants, l'alfuzosine doit s'utiliser avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque aiguë.

Comme d'autres antagonistes alpha-adrénergiques, l'alfuzosine est associée au priapisme (érection douloureuse persistante non associée à une activité sexuelle). Étant donné que cet état peut entraîner une impuissance permanente s'il n'est pas correctement traité, il faut informer les patients de la gravité de la situation (voir rubrique 4.8).

Chez certains patients traités ou ayant été traités par certains alpha-1-bloquants, on a observé un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (IFIS, *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, une variante du syndrome de la pupille étroite) pendant une chirurgie de la cataracte.
Même si le risque de cet effet semble très faible avec Xatral, avant la chirurgie de la cataracte, il faut informer les chirurgiens ophtalmiques concernant l'utilisation actuelle ou passée d'alpha-1-bloquants, car la survenue d'un IFIS peut donner lieu une augmentation de la fréquence des complications liées à l'intervention. Les ophtalmologues doivent être préparés à modifier éventuellement leur technique chirurgicale.

L'utilisation concomitante d'alfuzosine et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de la protéase, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone) doit être évitée (voir rubrique 4.5). L'alfuzosine ne doit pas être utilisée en concomitance avec des inhibiteurs du CYP3A4 qui sont connus pour augmenter l'intervalle QTc (par ex. l'itraconazole et la clarithromycine) et une interruption temporaire du traitement par l'alfuzosine est recommandée si le traitement par ces médicaments est instauré.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (par ex. : sildénafil, tadalafil, vardénafil) et Xatral peut entraîner de l'hypotension symptomatique chez certains patients. Afin de réduire au maximum le risque de développer de l'hypotension posturale, le patient doit être stable sous sa thérapie par les alpha-bloquants avant de commencer l'utilisation d'inhibiteurs de la phospodiestérase 5.

Xatral Uno 10 mg comprimés à libération prolongée contiennent de l'huile de ricin hydrogénée qui peut provoquer un dérangement de l'estomac et une diarrhée.

Les patients doivent être informés que le comprimé doit être avalé dans sa totalité. Toute autre méthode d'administration (en croquant, écrasant, mâchant, pulvérisant ou en broyant) doit être évitée, car elles peuvent mener à une libération et donc une absorption inappropriée du principe actif et ainsi entraîner des effets indésirables précoces.

Personnes âgées
Xatral doit être prescrit avec précaution chez la personne âgée.

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

Association contre-indiquée :

- Autres α_1-bloquants (voir rubrique 4.3).
- Ritonavir seul ou en association avec l'ombitasvir/le paritaprévir, le lopinavir et le nirmatrelvir (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées :
Puissants inhibiteurs du CYP3A4 (comme l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de la protéase, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone) vu que les taux sanguins d'alfuzosine peuvent être augmentés (voir rubrique 4.).

Associations à prendre en compte :

- antihypertenseurs (voir rubrique 4.4)
- dérivés nitrés (voir rubrique 4.4)
- anesthésiques généraux : l'administration d'un anesthésique général à un patient traité par l'alfuzosine peut provoquer une instabilité de la pression sanguine.
- l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (par ex. : sildénafil, tadalafil, vardénafil) et Xatral peut conduire à de l'hypotension symptomatique chez certains patients (voir rubrique 4.4).
- médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4)

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet.

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

Il n'y a pas de données concernant l'effet sur l'aptitude de conduire un véhicule et d'utiliser des machines.
Des effets tels que somnolence, hypotension, vertiges et sensations vertigineuses, asthénie peuvent apparaître, surtout au début du traitement.
Ces effets doivent être pris en considération lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Liste d'effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables repris ci-dessous ont été classés par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence en utilisant la convention CIOMS suivante :
très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; Rare (≥ 1/10000, < 1/1000) ; Très rare (< 1/10000) **;** Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu frequent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique					Neutropénie; thrombocyto-pénie
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses ; céphalées ; faiblesses ; étourdissements, fatigue.	Syncope; vertiges			
Affections oculaires					Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (voir rubrique 4.4)
Affections cardiaques		Tachycardie		Angine de poitrine chez des patients coronariens (voir rubrique 4.4).	Fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Flushs ; hypotension (orthostatique) (voir rubrique 4.4).			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite			
Affections gastro-intestinales	Nausées ; douleur abdominale ; gastralgies	Diarrhées ; vomissements			
Affections hépatobiliaires					Lésion hépatocellulaire ; maladie cholestatique du foie
Affections de la peau		Eruption cutanée ; prurit.		Urticaire ; angio-œdème	
Affections des organes génitaux					Priapisme
Troubles généraux	Asthénie	Douleurs thoraciques ; oedèmes			

Les effets indésirables suivants ont été décrits avec la forme Xatral Retard 5 mg et ne sont pas à exclure avec la forme Xatral Uno 10 mg :

Affections du système nerveux
Peu fréquent : somnolence

Affections oculaires
Peu fréquent : vue anormale.

Troubles généraux
Fréquent : malaises

Affections cardiaques
Peu fréquent : palpitations.

Affections gastro-intestinales
Fréquent : sécheresse de bouche

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 :
Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La principale manifestation de surdosage est l'hypotension et ses complications potentielles.

En cas de surdosage, le malade sera hospitalisé, maintenu en position couchée et un traitement classique de l'hypotension sera institué (remplissage vasculaire et vasopresseur).

En cas d'hypotension significative, le traitement correcteur adéquat peut être un vasoconstricteur agissant directement sur les fibres musculaires des vaisseaux.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicament utilisé en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate. Code ATC : G04C A 01

L'alfuzosine est un dérivé de la quinazoline, actif par voie orale.

C'est un antagoniste sélectif des récepteurs α_1 - adrénergiques post-synaptiques. Les études de pharmacologie réalisées in vitro ont confirmé la sélectivité de l'alfuzosine pour les récepteurs α_1 situés au niveau du trigone vésical, de l'urètre et de la prostate.

Les études in vivo chez l'animal indiquent que l'alfuzosine diminue les pressions urétrales et donc la résistance au flux mictionnel.

En clinique, dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, l'apparition et l'intensité des manifestations fonctionnelles urinaires ne sont pas seulement liées au volume prostatique mais aussi au tonus nerveux sympathique.

Une innervation α_1-adrénergique a été démontrée au niveau des fibres musculaires lisses du stroma prostatique. L'alfuzosine suit une distribution tissulaire sélective pour la prostate.
L'hypertrophie du stroma prostatique implique les fibres musculaires lisses. La stimulation des récepteurs post-synaptiques α_1 augmente le tonus musculaire des voies urinaires : le blocage par l'alfuzosine de ces récepteurs entraîne un relâchement des fibres musculaires lisses.

L'alfuzosine possède un certain degré d'uro-sélectivité : l'inhibition de la réponse hypertonique de l'urètre apparaît plus précocement que l'effet sur les parois vasculaires.

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 la vidange de la vessie.
Les études cliniques contrôlées versus placebo chez les patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate ont montré que l'alfuzosine :

- augmente significativement le débit maximum (Q max) chez les patients dont le Q max est ≤ 15 ml/s, en moyenne de 30 %. 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).

Chez les patients traités, la fréquence de survenue d'une rétention urinaire aiguë est diminuée par rapport aux patients non traités. En plus, l'alfuzosine augmente significativement le taux de succès de miction spontanée après le retrait du cathéter chez les hommes ayant un épisode de rétention urinaire aiguë en relation avec une hypertrophie bénigne de la prostate.

Population pédiatrique
Xatral est contre-indiqué dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2).
L'efficacité du chlorhydrate d'alfuzosine n'a pas été démontrée au cours de deux études réalisées chez 197 patients âgés de 2 à 16 ans ayant une élévation de la pression du détrusor au point de fuite (LPP ≥ 40 cm H_2O) d'origine neurologique. Les patients étaient traités par chlorhydrate d'alfuzosine à une dose de 0,1 mg/kg/jour ou de 0,2 mg/kg/jour en utilisant des formulations pédiatriques adaptées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption
En moyenne, la biodisponibilité relative de Xatral Uno 10 mg comprimés à libération prolongée est de 104,4 % par rapport à la formulation à libération immédiate (2,5 mg 3 fois par jour) chez le volontaire sain d'âge moyen et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 9 h après administration.
Les études ont montré un profil pharmacocinétique conséquent pour le produit administré après le repas.

Distribution
La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %, 68,2 % au sérum albumine et 52,5 % à l'α_1 - glycoprotéine sérique.

Biotransformation
L'alfuzosine est fortement métabolisée au niveau du foie avec seulement 11% de produit apparenté excrété inchangé dans les urines.
Le CYP3A4 est l'isoenzyme hépatique principale impliquée dans le métabolisme de l'alfuzosine. Le kétoconazole est un inhibiteur très puissant du CYP3A4. Des doses journalières répétées de 200mg de kétoconazole pendant 7 jours a résulté en une augmentation du C_{max} de 2,11 fois et de l'AUC_{last} de 2,46 fois après administration de 10 mg d'alfuzosine après le repas. D'autres paramètres, comme le tmax et le t1/2Z, n'étaient pas modifiés. Des doses journalières répétées de 400 mg de kétoconazole pendant 8 jours a augmenté le C_{max} de l'alfuzosine de 2,3 fois, l'AUC_{last} et l'AUC de respectivement 3,2 et 3,0 fois (voir rubrique 4.5).

Elimination
La majorité des métabolites (sans activité pharmacodynamique) sont éliminés par les fèces (75 à 91 %).
La demi-vie apparente d'élimination est de 9,1 heures.

Insuffisance rénale
Les valeurs moyennes des C_{max} et AUC sont légèrement augmentées chez les insuffisants rénaux sans modification de la 1/2 vie apparente d'élimination, par comparaison aux sujets dont la fonction rénale est normale.
Cette modification n'est pas considérée comme cliniquement significative et ne nécessite pas d'ajustement de la posologie.
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.

Insuffisance hépatique
Chez les insuffisants hépatiques sévères, la demi-vie d'élimination est allongée, les valeurs Cmax sont doublées et celles des AUC triplées. La biodisponibilité est augmentée par rapport à celle observée chez le volontaire sain.

Personnes âgées
Les paramètres pharmacocinétiques (C_{max}, AUC) de Xatral Uno 10 mg comprimés à libération prolongée ne sont pas augmentés chez les patients âgés par comparaison aux volontaires sains d'âge moyen.
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.

Insuffisance cardiaque chronique
En cas d'insuffisance cardiaque chronique, le profil pharmacocinétique de l'alfuzosine n'est pas affecté.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylmethylcellulose – huile de Ricin hydrogénée – éthylcellulose 20 – oxyde de fer (E172) – silice colloïdale hydratée – stéarate de magnésium - mannitol – povidone- cellulose microcristalline.

6.2 Incompatibilités

Pas d'incompatibilité majeure connue.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine. Ce médicament n'exige pas de conditions spéciales de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 30 comprimés à libération prolongée sous blister Aluminium/PVC.
Boîtes de 30 X 1 comprimés à libération prolongée sous blister Aluminium/PVC (conditionnement hospitalier).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aucune exigence particulière

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B- 1831 Diegem
Tel. : 02 / 710 54 00

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE 220805
LU : 2003037178 – numéro national : 0304961

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

Date de première autorisation : 22 janvier 2001
Date de dernier renouvellement : 27 mars 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2024

Date d'approbation: 03/10/2024