ANSM - Mis à jour le : 10/10/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XATRAL 2,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'alfuzosine..... 2,5 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

Posologie

Voie orale.

Adultes

La posologie recommandée est de 1 comprimé de XATRAL 2,5 mg 3 fois par jour.

Sujets âgés ou hypertendus traités

A titre de précaution systématique, il est recommandé de débuter le traitement par un comprimé de XATRAL 2,5 mg matin et soir puis d'augmenter la posologie selon la réponse individuelle du patient sans dépasser 4 comprimés de XATRAL 2,5 mg par jour.

Insuffisants hépatiques

Il est recommandé de débuter le traitement par un comprimé de XATRAL 2,5 mg par jour puis d'augmenter la posologie selon la réponse individuelle du patient sans dépasser un comprimé de XATRAL 2,5 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 ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.;
- Hypotension orthostatique ;
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de CHILD-PUGH) ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min) ;
- Administration concomitante de ritonavir seul ou combiné avec l’ombitasvir/le paritaprevir, le lopinavir, le nirmatrelvir (voir rubrique 4.5).

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.

La prise de ce médicament est déconseillée avec les antihypertenseurs alpha-bloquants (voir rubrique 4.5).

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.

Une diminution marquée de la pression artérielle a été rapportée, lors de la surveillance après mise sur le marché, chez des patients ayant des facteurs de risque pré-existants (tels que maladie cardiaque sous-jacente et / ou traitement concomitant avec des médicaments antihypertenseurs).

Il existe un risque d’accidents ischémiques cérébraux notamment chez les patients âgés présentant des troubles circulatoires cérébraux préexistants symptomatiques (tels qu’une arythmie cardiaque, une fibrillation auriculaire, des antécédents d’accident ischémique transitoire) ou asymptomatiques en raison de la survenue d’une hypotension après administration d’alfuzosine (voir rubrique 4.8).

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

La prudence est recommandée notamment chez les sujets âgés. En effet le risque de survenue d’hypotension et de symptômes associés peut être plus élevé chez les patients 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.

L’association de l’alfuzosine et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de protéase, clarithromycine, télithromycine et néfazodone) doit être évitée (voir rubrique 4.5). L’alfuzosine ne doit pas être utilisée en association avec les inhibiteurs du CYP3A4 dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc (par exemple, l'itraconazole et la clarithromycine) et si un tel traitement est instauré, il est recommandé d'interrompre l'alfuzosine temporairement.

De rares cas de priapisme (érection douloureuse prolongée non liée à une activité sexuelle) ont été rapportés chez des patients traités par alfuzosine ainsi qu’avec les autres alpha-1 bloquants. Une prise en charge rapide (parfois chirurgicale) des patients est indispensable. En effet, le priapisme peut conduire à une impuissance définitive s’il n’est pas correctement traité.

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 alphas-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 alpha-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 du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

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.

Utilisation avec les inhibiteurs de la PDE-5 : l’administration concomitante de XATRAL 2,5 mg avec un inhibiteur de la phosphodiestérase-5 (par exemple sildénafil, tadalfil et vardénafil) peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients (voir rubrique 4.5). Afin de diminuer le risque de survenue d’une hypotension orthostatique, les patients doivent être stabilisés sous traitement alpha-bloquant avant l’initiation d’un traitement par un inhibiteur de la phosphodiestérase-5.

De plus, il est recommandé de démarrer le traitement par inhibiteur de la phosphodiestérase-5 à la dose la plus faible possible.

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

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa.

Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l’intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte

correspondants.

Associations contre-indiquées

+ Ritonavir seul ou combiné avec l’ombitasvir/le paritaprevir, le lopinavir, le nirmatrelvir (voir section 4.3).

Augmentation des concentrations plasmatiques de l’alfuzosine par diminution de son métabolisme hépatique par la bithérapie.

Associations déconseillées

+ Antihypertenseurs alpha bloquants (doxazosine, prazosine, uradipil)

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

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (bocéprévir, clarithromycine, cobicistat, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télaprévir, télithromycine, néfazodone, voriconazole)

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables. (Voir rubrique 4.4.)

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil)

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 sévère.

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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 (? 1/10), fréquent (? 1/100 - 1/10), peu fréquent (? 1/1000 - 1/100), rare (? 1/10000 - 1/1000), très rare (1/10 000), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	FREQUENCE			
SYSTEME ORGANE	**Fréquent (? 1 % - 10 %)**	**Peu fréquent (? 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 peropératoire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie, malaise	œdèmes, douleurs thoraciques		
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleurs abdominales, diarrhée, sécheresse buccale,	vomissements		
Affections hépato-biliaires				atteinte hépato-cellulaire cholestase hépatique
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses, vertiges, étourdissements, céphalées	syncope, somnolence		accidents ischémiques cérébraux chez les patients présentant des troubles cérébro-vasculaires sous-jacents

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		éruptions cutanées, prurit	urticaire, angio-oedème	
Affections vasculaires	hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4)	flush		
Affections hématologiques et du système lymphatique				neutropénie, thrombopénie

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 : https://signalement.social-sante.gouv.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

Classe pharmacothérapeutique : 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 alphas 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'entrainent 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 détrusor (PDF ? 40 cm H_2O) 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

L'alfuzosine a une biodisponibilité moyenne de 64 %. La concentration plasmatique maximale est obtenue environ 1,5 heure après l'administration (avec des limites comprises entre 0,5 à 6 heures).

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont linéaires dans l'intervalle de doses thérapeutiques. Le profil pharmaceutique est caractérisé par de fortes variations inter individuelles.

L'élimination de l'alfuzosine est caractérisée, chez le volontaire sain, par une demi-vie d'environ 4,8 heures.

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %.

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 %).

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

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

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.
Pelliculage : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

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

- 34009 330 160-1 2 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 330 161-8 0 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 556 232-3 6 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

- 34009 330 162-4 1 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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

A compléter ultérieurement par le titulaire

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A compléter ultérieurement par le titulaire

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I