ANSM - Mis à jour le : 10/10/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XATRAL LP 10 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'alfuzosine..... 10 mg

Pour un comprimé à libération prolongée.

Excipient à effet notoire : Huile de ricin hydrogénée

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

- Traitement adjuvant au sondage vésical dans la rétention aiguë d'urine liée à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie orale.

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 10 mg par jour, à prendre immédiatement après le repas du soir.

Traitement adjuvant au sondage vésical dans la rétention aiguë d'urine liée à l'hypertrophie bénigne de la prostate :

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 10 mg par jour, à prendre après le repas, à partir du premier jour de cathétérisme urétral.

Le traitement est administré pendant 3 à 4 jours dont 2 à 3 jours lors de la mise sous cathéter et 1 jour après le retrait de celui-ci.

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.

Mode d’administration

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

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;
- 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 préexistants (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 alphas-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 nefazodone) 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.

Compte-tenu de l’absence de données de sécurité chez les patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min), XATRAL LP 10 mg comprimé à libération prolongée ne doit pas être administré à ces patients.

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 administré à des patients qui ont eu une hypotension prononcée en réponse à l'administration d'un autre alpha1-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 LP 10 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.

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

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 phosphodiesterase de type 5 (avanafil, 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 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				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, étourdissements, céphalées	syncope, vertiges, somnolence		Accidents ischémiques cérébraux chez les patients présentant des troubles cérébro-vasculaires sous-jacents

	FREQUENCE			
SYSTEME ORGANE	**Fréquent (? 1 % - 10 %)**	**Peu fréquent (? 0,1 % - 1 %)**	**Très rares (0,01%)**	**Non déterminée**
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.

Par ailleurs, le débit maximal urinaire reste significativement augmenté 24 heures après la prise.

Dans l'étude ALFAUR, l'effet de l'alfuzosine sur la reprise mictionnelle a été évalué chez 357 hommes âgés de plus de 50 ans, présentant une premier épisode douloureux de rétention aiguë d'urine (RAU) lié à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) avec un résidu mictionnel compris entre 500 et 1500 ml lors de la mise sous cathéter et durant la première heure suivant celle-ci. Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle, en deux groupes parallèles, comparant 10 mg/jour d'alfuzosine LP à un placebo, l'évaluation de la reprise mictionnelle a été réalisée 24 heures après le retrait du cathéter, le matin, après au moins deux jours de traitement par alfuzosine.

Le traitement avec alfuzosine a permis d'augmenter significativement (p = 0,012) le taux de reprise mictionnelle après retrait du cathéter, chez des patients ayant eu un premier épisode de RAU, soit 146 reprises mictionnelles (61,9 %) dans le groupe alfuzosine contre 58 (47,9 %) dans le groupe placebo.

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 ≥ 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

Alfuzosine

La fixation du chlorhydrate d'alfuzosine 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 de l'alfuzosine n'est pas modifié en cas d'insuffisance cardiaque chronique.

Formulation à libération prolongée

La valeur moyenne de la biodisponibilité relative est de 104,4 % après administration de la dose de 10 mg, par rapport à celle de la formulation à libération immédiate à la posologie de 7,5 mg (2,5 mg 3 fois par jour), chez le volontaire sain d'âge moyen. La concentration plasmatique maximale est atteinte 9 heures après l'administration contre 1 heure pour la formulation immédiate.

La demi-vie apparente d'élimination est de 9,1 heures.

Des études ont montré que la biodisponibilité est augmentée quand le produit est administré après un repas (voir rubrique 4.2).

Les paramètres pharmacocinétiques (Cmax et SSC) ne sont pas augmentés chez le patient âgé, comparativement au volontaire sain d'âge moyen.

Les valeurs moyennes de Cmax et de SSC sont modérément augmentées chez le patient ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min), sans modification de la demi-vie d'élimination, comparativement au patient ayant une fonction rénale normale.

L'ajustement posologique n'est donc pas nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hypromellose, huile de ricin hydrogénée, éthylcellulose, oxyde de fer jaune, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium, mannitol, povidone, cellulose microcristalline.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

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).

50 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.

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 351 104 3 5 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 351 106 6 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 561 623 7 6 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 387 233 8 0 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 561 624 3 7 : 100 comprimés 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