

**Xatral® OD**  
**(cloridrato de alfuzosina)**  
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.  
Comprimido de liberação prolongada  
10 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.  
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

**XATRAL® OD**  
cloridrato de alfuzosina

**APRESENTAÇÃO**  
Comprimidos de liberação prolongada 10 mg: embalagem com 30.

**USO ORAL. USO ADULTO.**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de liberação prolongada contém 10 mg de cloridrato de alfuzosina.  
Excipientes: manitol, celulose microcristalina, hipromelose, povidona K30, dióxido de silício coloidal hidratado, óleo de rícino hidrogenado, óxido férrico amarelo, estearato de magnésio, etilcelulose.

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado no tratamento dos sintomas funcionais da hiperplasia prostática benigna. Também é destinado ao tratamento adjuvante do cateterismo vesical nos quadros de retenção urinária aguda, relacionada com a hiperplasia benigna da próstata.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Para evidenciar a eficácia e segurança a longo prazo de alfuzosina, 518 pacientes portadores de hiperplasia benigna prostática foram randomizados para receber alfuzosina (7,5-10 mg) ou placebo por 6 meses. Em 6 meses, a taxa de fluxo urinário médio aumentou ( $p < 0,05$ ) e o volume residual diminuiu ( $p = 0,017$ ), no grupo tratado com alfuzosina., apesar dos dois grupos terem sido marginalmente similar em relação ao aumento da taxa de fluxo de pico. <sup>(1)</sup>  
Existem 2 estudos com populações semelhantes que foram desenhados para documentar a eficácia e segurança de alfuzosina 10 mg OD. O estudo europeu (ALFORTI) comparou alfuzosina 10 mg dose única diária com alfuzosina 2,5mg três vezes ao dia e placebo; o estudo americano, multicêntrico, randomizado, placebo-controlado (ALFUS) comparou a formulação de 10 mg dose única diária, com 15 mg e com placebo. O estudo ALFORTI demonstrou uma alteração significativa no escore de IPSS (score doença-específico de qualidade de vida) ( $p = 0,002$ ) e na taxa de pico de fluxo urinário ( $p < 0,05$ ) <sup>(2)</sup>. De acordo com os dados do estudo ALFUS, em concordância com os achados do estudo ALFORTI, houve uma melhora significativa no score IPSS ( $p < 0,001$ ) e na taxa de pico do fluxo urinário ( $p = 0,0004$ ). De um modo geral, alfuzosina foi bem tolerada em ambos os estudos. <sup>(3)</sup>  
Além dos estudos randomizados, alfuzosina foi estudada num estudo observacional envolvendo 6523 homens com hiperplasia benigna prostática, ALF-ONE, corroborando os resultados dos estudos duplo-cegos randomizados na população real, que demonstraram que alfuzosina 10 mg é eficaz e bem tolerado. <sup>(4)</sup>  
De acordo com o estudo cego e randomizado comparando alfuzosina 10 mg a placebo em pacientes com o primeiro episódio de retenção urinária aguda (RUA), a possibilidade do paciente permanecer sem a sonda de demora após tentativa de retirada da mesma (TWOC – Trial without catheter), seu endpoint primário, TWOC foi de 61,9% no grupo da alfuzosina contra 47,9% no grupo placebo, conferindo assim uma significância estatística ( $p = 0,012$ ). <sup>(5)</sup>

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica**

O cloridrato de alfuzosina é um derivado quinazolinico ativo por via oral e que se constitui em um antagonista seletivo dos receptores adrenérgicos alfa-1 pós-sinápticos. Estudos farmacológicos realizados in vitro confirmaram a especificidade do cloridrato de alfuzosina pelos adrenoreceptores alfa-1 situados no trígono vesical, uretra e próstata. Os bloqueadores alfa-1 por uma ação direta sobre o músculo liso do tecido da próstata diminuem a obstrução infra-vesical. Estudos in vivo em animais evidenciaram que o cloridrato de alfuzosina reduz a pressão uretral e, consequentemente, a resistência ao fluxo miccional.

Durante os estudos controlados contra placebo nos pacientes com hiperplasia benigna da próstata, a alfuzosina:

Aumentou de maneira significativa o fluxo urinário em média de 30% entre os pacientes com capacidade  $\leq 15$  ml/min. Esta melhora foi observada desde a primeira administração do medicamento.

Diminuiu de maneira significativa a pressão do detrusor e aumentou o volume, provocando a sensação de necessidade de urinar.

Reduziu significativamente o volume urinário residual.

Estes efeitos conduziram a uma melhora dos sintomas de irritação urinária e obstrução. Não produziram efeitos deletérios sobre as funções sexuais.

No estudo ALFAUR, o efeito da alfuzosina na retomada miccional foi avaliado entre 357 homens de idade superiores a 50 anos, que apresentavam um primeiro episódio doloroso de retenção urinária aguda (RUA), ligada à hiperplasia benigna da próstata (HBP) com um resíduo miccional compreendido entre 500 e 1500 ml durante a colocação sob cateter e durante a primeira hora após esta.

Neste estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em dois grupos paralelos, comparando 10 mg/dia de alfuzosina LP com um placebo, a avaliação de retomada miccional foi realizada 24 horas após a retirada do cateter, pela manhã, depois de pelo menos dois dias de tratamento com a alfuzosina. O tratamento com a alfuzosina permitiu aumentar significativamente ( $p = 0,012$ ) o índice de retomada miccional após a retirada do cateter, entre os pacientes que passaram por um primeiro episódio de RUA ou 146 retomadas miccionais (61,9%) no grupo da alfuzosina contra 58 (47,9%) no grupo do placebo.

#### **Farmacocinética**

Do cloridrato de alfuzosina: a taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90%. A alfuzosina é fortemente metabolizada pelo fígado com excreção urinária de somente 11% do composto inalterado. A maior parte dos metabólitos (que são inativos) são excretados através das fezes (75 a 90%). O perfil farmacocinético da alfuzosina não é modificado em caso de insuficiência cardíaca crônica.

Da formulação em liberação prolongada: a concentração plasmática máxima é alcançada aproximadamente 9 horas após a administração. A meia-vida de eliminação aparente do cloridrato de alfuzosina é de 9,1 horas. O valor médio da biodisponibilidade relativa é de 104,4% após a administração da dose de 10 mg, quando comparado com a formulação de liberação imediata na posologia de 7,5 mg (2,5 mg 3 vezes ao dia) em voluntários sadios de meia idade. Estudos têm demonstrado que a biodisponibilidade aumenta quando o medicamento é administrado após a alimentação.

Os parâmetros farmacocinéticos da Concentração Máxima ( $C_{max}$ ) e da Área Sob a Curva (ASC) não são aumentados nos pacientes idosos, quando comparados com voluntários sadios de meia-idade.

Os valores médios de  $C_{max}$  e de ASC são moderadamente aumentados nos pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina  $> 30$  ml/min), sem modificação da meia vida de eliminação, comparativamente ao paciente com função renal normal.

O ajuste posológico, não é necessário para os pacientes com insuficiência renal moderada com uma depuração de creatinina  $> 30$  ml/min.

Interações Metabólicas: A CYP3A4 é a principal enzima hepática isofórmica envolvida no metabolismo da alfuzosina. O cetoconazol é um inibidor potente do CYP3A4. Repetidas doses de cetoconazol 200 mg diariamente por sete dias, resultaram num aumento da  $C_{max} = 2,11$  vezes e da  $ASC_{final} = 2,46$  vezes de alfuzosina 10 mg uma vez ao dia (pós-prandial). Outros parâmetros, tais como:  $t_{max}$  e  $t_{1/2}$  não foram modificados. No 8º dia de administração repetida de cetoconazol 400 mg/dia houve aumento da  $C_{max}$  de alfuzosina para 2,3 vezes e  $ASC_{final}$  e ASC para 3,2 e 3,0, respectivamente (vide “Interações Medicamentosas”).

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade a alfuzosina ou a qualquer componente da fórmula, associação com outros bloqueadores alfa-1, insuficiência hepática.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

- É necessário cautela quando do uso de XATRAL OD em pacientes que apresentaram pronunciada resposta hipotensiva a outro bloqueador alfa-1.
- Em pacientes com coronariopatia, o tratamento específico para insuficiência coronariana deve ser continuado. Caso angina pectoris reaparecer ou agravar, o uso de XATRAL OD deve ser interrompido.

- Durante a cirurgia de catarata, observou-se Síndrome da Íris Flácida Intra-Operatória (IFIS, uma variante da síndrome da pupila pequena) em alguns pacientes em tratamento ou previamente tratados com alguns bloqueadores alfa-1.  
Embora o risco deste evento com XATRAL OD pareça muito baixo, os cirurgiões oftalmológicos devem ser informados anteriormente a cirurgia de catarata do uso corrente ou prévio de bloqueadores alfa-1, visto que IFIS pode causar aumento de complicações do procedimento. Os oftalmologistas devem estar preparados para possíveis modificações nas suas técnicas cirúrgicas.
- Como com todos os bloqueadores alfa-1, em alguns pacientes, em particular pacientes recebendo medicamentos anti-hipertensivos, a hipotensão postural com ou sem sintomas (tontura, fadiga, sudorese) podem desenvolver-se entre as poucas horas após a administração. Em tais casos, o paciente deve deitar-se até o completo desaparecimento dos sintomas. Estes efeitos são usualmente transitórios, ocorrem no início do tratamento e usualmente não impedem a continuação do tratamento. Foi relatada pronunciada queda na pressão sanguínea em acompanhamento pós-comercialização em pacientes com fatores de risco pré-existent (tais como doenças cardíacas subjacentes e/ou tratamentos concomitantes com medicamento anti-hipertensivo). O risco de desenvolvimento de hipotensão e reações adversas relacionadas pode ser maior em pacientes idosos.  
O paciente deve ser informado de possível ocorrência de tais eventos.
- É necessário cautela quando XATRAL OD é administrado em pacientes com hipotensão ortostática sintomática ou em pacientes com medicamento anti-hipertensivo ou nitratos (vide “Interações Medicamentosas”).
- Utilizar com cuidado em pacientes com prolongamento do intervalo QT congênito ou adquirido ou que estejam tomando medicamentos que prolongam o intervalo QT.
- Os pacientes devem ser informados que os comprimidos devem ser engolidos inteiro. Deve ser proibido qualquer outro modo de administração, tais como: esmagar, mastigar ou triturar a pó. Estas ações podem levar a uma inapropriada liberação e absorção da droga e, portanto, possíveis reações adversas precoces.

Apesar de não terem sido detectados casos de oclusão intestinal com o uso de XATRAL OD, existe esta possibilidade pela presença de óleo de ricino como excipiente do produto.

#### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não há dados disponíveis no efeito de dirigir veículos. Reações adversas, tais como: vertigem, tontura e astenia podem ocorrer essencialmente no início do tratamento. Isto deve ser considerado quando na condução de veículos e operação de máquinas.

#### **Gravidez**

**Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### **Populações especiais**

##### **Crianças**

A eficácia do medicamento não foi demonstrada em estudo com crianças entre 2 a 16 anos, portanto XATRAL OD não é indicado para uso na população pediátrica.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Associações contraindicadas: bloqueadores do receptor alfa 1 (vide “Contraindicações”).

Associações a serem consideradas: medicamentos anti-hipertensivos (vide “Advertências e Precauções”), nitratos e inibidores potentes do CYP3A4, tais como: cetoconazol, itraconazol e ritonavir desde que os níveis sanguíneos de alfuzosina estejam aumentados (vide “Características farmacodinâmicas – Farmacocinética”).

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

XATRAL OD deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas**

Comprimido redondo, biconvexo de três camadas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA**

O comprimido deve ser administrado com líquido, por via oral.

A posologia recomendada é de 1 comprimido de XATRAL OD ao dia, após uma refeição.

Tratamento adjuvante do cateterismo vesical nos quadros de retenção urinária aguda, relacionada com a Hiperplasia Benigna da Próstata:

A posologia recomendada é de 1 comprimido de 10 mg por dia, a ser tomado imediatamente após a refeição da noite, a partir do primeiro dia do cateterismo uretral.

O tratamento deve ser administrado durante 3 a 4 dias, sendo 2 a 3 dias enquanto o cateter estiver sendo utilizado e 1 dia depois da retirada deste.

Não há estudos dos efeitos de XATRAL OD administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ).

Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ).

Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ).

Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ).

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ).

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do Sistema Nervoso

Comum: desmaio/tontura, cefaleia.

Incomum: vertigem, síncope.

Distúrbios Cardíacos

Incomum: taquicardia.

Muito Rara: angina pectoris em pacientes com doença arterial coronariana pré-existente (vide “Advertências e Precauções”).

Frequência desconhecida: fibrilação atrial.

Distúrbios Vasculares

Incomum: hipotensão (postural), vermelhidão (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios Visuais

Frequência desconhecida: Síndrome da Íris Flácida Intra-Operatória (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal

Incomum: rinite.

Distúrbios Gastrointestinais

Comum: náusea, dor abdominal.

Incomum: diarreia.

Frequência desconhecida: vômito.

Distúrbios Hepato-biliares

Frequência desconhecida: dano hepatocelular, doença hepato-colestática.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomum: rash, prurido.

Muito Rara: urticária, angioedema.

Distúrbios gerais

Comum: astenia.

Incomum: edema, dor no peito.

Distúrbios do sistema Reprodutivo e desordens na mama

Frequência desconhecida: priapismo.

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático

Frequência desconhecida: trombocitopenia.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Em caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado, manter-se deitado e deve ser administrado tratamento convencional para hipotensão.

A alfuzosina é altamente ligada às proteínas plasmáticas, portanto, a diálise não deve ser benéfica.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS**

##### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS 1.1300.1018

Farm. Resp.: Sílvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

**Sanofi Winthrop Industrie**

30-36 Avenue Gustave Eiffel - Tours – França

Importado e embalado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

OU



Fabricado por:

**Sanofi Winthrop Industrie**

30-36 Avenue Gustave Eiffel - Tours - França

Importado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

**IB051113A**

*Atendimento ao Consumidor*



**0800-703-0014**

[sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com)



## Anexo B

### Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/05/2013	0402991/13-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula	21/05/2013	0402991/13-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula	21/05/2013	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	10 MG COM CAM TRP LP CT BL AL PLAS INC X 30
29/07/2013	0615863/13-3	Notificação de alteração de texto de bula	02/05/2013	0340280/13-1	Inclusão de local de embalagem secundária	02/05/2013	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM CAM TRP LP CT BL AL PLAS INC X 30
06/02/2014	0094164/14-6	Notificação de alteração de texto de bula	06/02/2014	0094164/14-6	Notificação de alteração de texto de bula	06/02/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES	VP/VPS	10 MG COM CAM TRP LP CT BL AL PLAS INC X 30
24/06/2014		Notificação de alteração de texto de bula	24/06/2014		Notificação de alteração de texto de bula	24/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM CAM TRP LP CT BL AL PLAS INC X 30