

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Unibenestan 10 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 10 mg de alfuzosina (DCI) hidrocloreuro.

Excipiente(s) con efecto conocido

Excipientes: Aceite de ricino hidrogenado 41,40 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Son comprimidos redondos y biconvexos. Cada comprimido está formado por tres capas: una capa matriz blanca que contiene el principio activo entre dos capas inactivas amarillas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia benigna de próstata (HBP).

4.2. Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de un comprimido diario de 10 mg que se debe tomar después de una comida.

La administración es por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros sin masticar ni triturar con ayuda de un poco de agua (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Alfuzosina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, no se debe administrar este medicamento, se recomienda una formulación de alfuzosina de liberación inmediata (2,5 mg).

Insuficiencia renal

Alfuzosina no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor, que se incrementará a 10 mg en función de la respuesta clínica.

Población pediátrica

No se ha demostrado la eficacia de alfuzosina en niños de 2 a 16 años (ver sección 5.1). Por tanto, alfuzosina no está indicada para utilizarse en población pediátrica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de hipotensión ortostática
- Asociación con otros alfa₁-bloqueantes (ver sección 4.5)
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min)
- Obstrucción intestinal (debido al aceite de ricino que contiene como excipiente).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con Unibenestan, el paciente debe ser sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de otras patologías que puedan originar los mismos síntomas que la HBP. Antes del tratamiento y posteriormente, a intervalos regulares, debe procederse a la exploración por tacto rectal, y en caso de necesidad a la determinación del antígeno específico prostático (PSA).

Al igual que con todos los bloqueantes alfa-1-adrenérgicos, en algunos pacientes puede aparecer en las horas siguientes a la toma del medicamento, una hipotensión ortostática con o sin síntomas (mareo, fatiga, sudores), en particular aquellos pacientes que estén recibiendo medicación antihipertensiva). En este caso, el enfermo deberá colocarse en posición de decúbito hasta la desaparición completa de los síntomas.

Estos efectos son normalmente transitorios, ocurren al comienzo del tratamiento y en general no impiden la continuación del mismo.

Durante la vigilancia postcomercialización se ha notificado un descenso pronunciado de la presión sanguínea en pacientes con factores de riesgo preexistentes (como enfermedades cardíacas subyacentes y/o tratamiento concomitante con medicación antihipertensiva) (ver sección 4.8).

El riesgo de desarrollo de hipotensión y reacciones adversas relacionadas podría ser mayor en pacientes de edad avanzada.

El enfermo deberá ser informado de la posibilidad de aparición de estos incidentes.

Alfuzosina debe administrarse con precaución a pacientes con hipotensión ortostática sintomática o a pacientes con medicación antihipertensiva o nitratos (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración de Unibenestan en pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada o grave, o insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

El tratamiento con alfuzosina se administrará con precaución en pacientes que hayan experimentado una respuesta hipotensora pronunciada con otros alfa₁ bloqueantes.

En pacientes con enfermedad coronaria, se debe continuar el tratamiento específico de la insuficiencia coronaria, teniendo en cuenta que la administración conjunta de alfuzosina con nitratos puede aumentar el riesgo de aparición de hipotensión (ver sección 4.5). Si reaparece o empeora la angina pectoris, el tratamiento con alfuzosina debe interrumpirse.

Se debe evitar el uso concomitante de alfuzosina con inhibidores potentes del CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina y nefazodona (ver sección 4.5)). La

alfuzosina no se debe utilizar concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 que se sabe que aumentan el intervalo QTc (por ejemplo, itraconazol y claritromicina), y se recomienda una interrupción temporal del tratamiento con alfuzosina si se iniciara el tratamiento con dichos medicamentos.

Al igual que con todos los bloqueantes alfa-1-adrenérgicos, alfuzosina debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.

Debe ser utilizado con precaución en pacientes con prolongación congénita o adquirida del QTc, o en aquellos pacientes que estén en tratamiento con fármacos que puedan aumentar el intervalo QTc. Los pacientes deben ser evaluados antes y durante el tratamiento con alfuzosina.

Alfuzosina, al igual que otros antagonistas alfa-adrenérgicos, ha sido asociada con priapismo (erección del pene persistente y dolorosa no relacionada con la actividad sexual). Dado que esta condición puede producir impotencia permanente si no se trata de forma adecuada, se debe advertir a los pacientes acerca de la gravedad de esta condición (ver sección 4.8).

No debe administrarse alfuzosina 10 mg comprimidos de liberación prolongada a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min) debido a que no hay datos disponibles de seguridad clínica en este grupo de pacientes.

El “Síndrome de Iris Flácido intraoperatorio” (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) se ha observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con bloqueantes alfa-1-adrenérgicos. Se han recibido notificaciones aisladas con otros bloqueantes alfa-adrenérgicos y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Debido a que el IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones de procedimiento durante la cirugía de cataratas, se debe comunicar al oftalmólogo, previamente a la cirugía, el tratamiento actual o anterior con un bloqueante alfa-1-adrenérgico como Unibenestan, aunque el riesgo de que suceda esto con alfuzosina es muy bajo. Los oftalmólogos deben estar preparados para posibles modificaciones en sus técnicas quirúrgicas.

El paciente debe ser advertido de que el comprimido debe tragarse entero. Debe evitarse cualquier otro modo de administración, como masticar, aplastar, mascar, triturar o pulverizar, ya que estas acciones podrían conducir a una liberación y absorción inapropiadas del fármaco, y por lo tanto a la rápida aparición de posibles reacciones adversas.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas:

Alfa-1-bloqueantes: Está contraindicado administrar concomitantemente alfuzosina con otros alfa 1-bloqueantes ya que aumenta el riesgo de hipotensión ortostática grave (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado:

Inhibidores potentes del CYP3A4: como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa (como ritonavir), claritromicina, telitromicina y nefazodona debido a que pueden aumentar los niveles de alfuzosina en sangre (ver sección 4.4).

Combinaciones que deben tenerse en cuenta:

Fármacos antihipertensivos, Nitratos: No se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos con alfuzosina ya que aumenta el riesgo de hipotensión (ver sección 4.4).

La administración de anestésicos generales a enfermos tratados con alfuzosina puede producir inestabilidad de la presión sanguínea, como hipotensión acusada. Se recomienda suprimir el tratamiento con alfuzosina 24 horas antes de una anestesia general.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No aplicable puesto que Unibenestan sólo debe ser administrado a pacientes varones.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos disponibles sobre el efecto en la conducción de vehículos.

Se debe advertir al paciente la posibilidad de que alfuzosina cause la aparición de vértigo, mareo y astenia, sobre todo al principio del tratamiento. Esto debe tenerse en cuenta cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas:

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos cardíacos	<i>Poco frecuentes:</i> taquicardia <i>Muy raras:</i> angina de pecho en pacientes con enfermedad coronaria preexistente (ver sección 4.4) <i>Frecuencia no conocida:</i> fibrilación auricular
Trastornos oculares	<i>Frecuencia no conocida:</i> Síndrome del Iris Flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> astenia <i>Poco frecuentes:</i> edema, dolor torácico
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> náuseas, dolor abdominal <i>Poco frecuentes:</i> diarrea, vómitos
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuencia no conocida:</i> lesión hepatocelular, enfermedad hepática colestásica
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> desfallecimiento/mareo, cefalea <i>Poco frecuentes:</i> síncope, vértigo
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Frecuencia no conocida:</i> priapismo

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco frecuentes:</i> rinitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes:</i> rash, prurito <i>Muy raros:</i> urticaria, angioedema
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i> hipotensión ortostática (postural) (ver sección 4.4), sofocos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Frecuencia no conocida:</i> neutropenia, trombocitopenia

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, el enfermo debe ser hospitalizado, colocado en posición supina y se debe aplicar tratamiento convencional para la hipotensión.

En caso de hipotensión significativa, el tratamiento correctivo apropiado podría ser un agente vasoconstrictor que actúa directamente en las fibras musculares de los vasos.

Debido a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, alfuzosina es difícilmente dializable, por lo que la diálisis podría no ser efectiva.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos, código ATC: G04C A.

Alfuzosina es un derivado de la quinazolina, activo por vía oral.

Es un antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos-alfa₁ postsinápticos.

Los estudios de farmacología realizados *in vitro* han confirmado la selectividad de alfuzosina por los receptores alfa₁ situados a nivel de la próstata, base vesical y de la uretra prostática.

Las manifestaciones clínicas de la HBP están asociadas con la obstrucción infravesical cuyo mecanismo comprende tanto los factores anatómicos (estáticos) como funcionales (dinámicos). El componente funcional de la obstrucción depende de la contracción del músculo liso prostático que es mediada por alfa₁-adrenoreceptores: la activación de los alfa₁-adrenoreceptores estimula la contracción del músculo liso, por lo que se incrementa el tono de la próstata, cápsula prostática, uretra prostática y cuello vesical y,

consecuentemente, se incrementa la resistencia al flujo vesical, originando la obstrucción al flujo de salida y posiblemente inestabilidad vesical secundaria.

El bloqueo alfa disminuye la obstrucción infravesical a través de su acción directa sobre el músculo liso prostático, disminuyendo la resistencia al flujo vesical permitiendo que el paciente con HBP orine mejor.

Estudios *in vivo* en animales han demostrado que alfuzosina disminuye la presión uretral y por lo tanto, la resistencia al flujo urinario durante la micción. Además, alfuzosina inhibe más fácilmente la respuesta hipertónica de la uretra que la del músculo vascular, demostrando uroselectividad funcional en ratas normotensas conscientes al disminuir la presión uretral a dosis que no afectan la presión sanguínea.

En el hombre, alfuzosina mejora los parámetros miccionales reduciendo el tono uretral y la resistencia vesical de salida y facilita el vaciado vesical.

En estudios controlados frente a placebo en enfermos con HBP, alfuzosina:

- aumenta significativamente, con una media del 30%, el flujo máximo (Q_{max}) en enfermos con $Q_{max} \leq 15$ ml/s. Esta mejoría se observa desde la primera dosis,
- disminuye significativamente la presión del detrusor y aumenta el volumen produciendo un fuerte deseo de orinar,
- disminuye significativamente el volumen residual urinario.

El efecto sobre el flujo máximo se mantiene durante 24 horas después de la toma.

Estos efectos urodinámicos ocasionan una mejoría de los síntomas del tracto urinario inferior, a saber, tanto los síntomas de llenado (irritativos) como de vaciado (obstructivos).

En el paciente tratado con alfuzosina se observa una menor frecuencia de retención urinaria aguda que en el paciente no tratado.

En un estudio controlado con placebo, doble ciego, en que se incluyeron 357 pacientes con retención aguda urinaria secundaria a hiperplasia benigna de próstata, alfuzosina 10 mg/día incrementó la tasa de éxito de micción espontánea después de la retirada del catéter a los 2-3 días en varones: 146 micción espontánea (61,9%) para alfuzosina versus 58 (47,9%) para el grupo placebo ($p=0,012$).

Población pediátrica

Unibenestán no está indicado para utilizarse en población pediátrica (ver sección 4.2). No se ha demostrado la eficacia de alfuzosina hidrocloreuro en dos estudios realizados en 197 pacientes de 2 a 16 años con punto de presión de fuga del detrusor elevado ($LPP \geq 40$ cm H₂O) de origen neurológico. Los pacientes fueron tratados con alfuzosina hidrocloreuro 0,1 mg/kg/día o 0,2 mg/kg/día utilizando formulaciones pediátricas adaptadas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Interacciones metabólicas:

CYP3A4 es la isoenzima hepática principal involucrada en el metabolismo de la alfuzosina. El Ketoconazol es un potente inhibidor del CYP3A4.

Dosis diarias repetidas de 200 mg de ketoconazol, durante 7 días, dieron lugar a un incremento de la C_{max} de 2,11 veces y de 2,46 veces de la AUC_{final} de 10 mg de alfuzosina administrada una vez al día tras la ingesta.

Otros parámetros tales como t_{max} y $t_{1/2z}$ no se vieron modificados.

La administración repetida durante 8 días de 400 mg de ketoconazol incrementó la C_{max} 2,3 veces y la AUC_{final} y AUC 3,2 y 3 respectivamente (ver secciones 4.4 y 4.5).

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción:

La unión de alfuzosina a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente del 90 %. Alfuzosina es ampliamente metabolizada por el hígado y solamente el 11% del compuesto original se excreta como producto inalterado por la orina. La mayoría de los metabolitos (que son inactivos) se excretan por las heces (75 al 91%).

El valor medio de la biodisponibilidad relativa en relación con la formulación de liberación inmediata (2,5 mg, 3 veces al día) es de 104,4 % en voluntarios sanos de mediana edad y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 9 horas después de la administración en comparación con 1,0 horas para la formulación de liberación inmediata.

La semivida aparente de eliminación es de 9,1 horas.

Los estudios han demostrado que se obtienen perfiles farmacocinéticos consistentes cuando se administra el producto después de una comida. Tras la administración de 10 mg diarios (comprimidos de liberación prolongada) a voluntarios sanos resultaron unos valores medios de C_{max} y C_{min} son 13,6 (DE= 5,6) y 3,1 (DE= 1,6) ng/ml respectivamente. El valor medio de AUC 0-24 es de 194 ng.h/ml (DE= 75). Se observó que de las 3 a las 14 horas la concentración permanece estable con valores por encima de 8,1 ng/ml (C_{media}) durante 11 horas.

Poblaciones Especiales:

- En comparación con voluntarios sanos de mediana edad, en pacientes ancianos no se incrementan los parámetros farmacocinéticos (C_{max} y AUC).
- En comparación con sujetos con una función renal normal, en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina > 30 ml/min), los valores medios de C_{max} y AUC se incrementan moderadamente, sin modificación de la semivida aparente de eliminación. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o con un aclaramiento de la creatinina > 30 ml/min.
- La insuficiencia cardiaca crónica no afecta el perfil farmacocinético de alfuzosina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etilcelulosa,
Aceite de ricino hidrogenado,
Hipromelosa,
Óxido de hierro amarillo (E 172),
Estearato de magnesio,
Celulosa microcristalina,
Povidona,
Sílice coloidal hidratada,
Manitol (E 421).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de 30 comprimidos en plaquetas blister aluminio/PVC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/ Roselló i Porcel, 21
08016 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63605

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

31-01-2001 / 01-2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2019