

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alfuzosina ratiopharm 10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 10 mg de hidrocloreuro de alfuzosina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 7,6 mg de lactosa como lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos blancos, redondos, de bordes biselados y sin recubrimiento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas, de moderados a graves, de la hiperplasia benigna de próstata (HBP), incluyendo terapia adyuvante con cateterismo uretral para la retención urinaria aguda (RAO) relacionada con la HBP y el manejo posterior a la extracción del catéter.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos

HBP: Un comprimido de liberación prolongada de 10 mg una vez al día que debe tomarse después de la cena.

RAO: Un comprimido de 10 mg al día después de una comida que se tomará desde el primer día de cateterización y continuará más allá de la extracción del catéter a menos que haya una recaída de la retención urinaria aguda o una progresión de la enfermedad.

El comprimido de liberación prolongada se debe tragar entero con una cantidad suficiente de agua.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Igual que en adultos. Los datos farmacocinéticos y de seguridad clínica demostraron que normalmente no es necesario reducir la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/min)

No es necesario reducir la dosis (ver sección 5.2)

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<$ 30 ml/min)

Alfuzosina 10 mg comprimidos de liberación prolongada no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia renal grave puesto que no se dispone de datos de seguridad clínica para este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Alfuzosina administrada como comprimidos de liberación prolongada de 10 mg está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

Población pediátrica

La eficacia de alfuzosina no ha sido demostrada en los niños de edades comprendidas entre 2 y 16 años (ver sección 5.1). Por ello, alfuzosina no está indicada para su uso en la población pediátrica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a alfuzosina, otras quinazolininas (e.j. terazosina, doxazosina) o a alguno de los excipientes descritos en la sección 6.1.
- Antecedentes de hipotensión ortostática.
- Insuficiencia hepática.
- Asociación con otros agentes bloqueantes de los receptores alfa₁.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alfuzosina no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) en vista de la falta de datos clínicos de seguridad en este grupo de pacientes.

- Alfuzosina debe administrarse con precaución en pacientes tratados con medicamentos antihipertensivos o nitratos.
En algunos pacientes puede desarrollarse hipotensión postural, con o sin síntomas (vértigo, fatiga, sudores) a las pocas horas de la administración. Estos efectos son normalmente transitorios, ocurren al comienzo del tratamiento y en general no impiden la continuación del mismo. Los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de estos efectos y se debe aconsejar acostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido totalmente.
- El riesgo de desarrollar hipotensión y reacciones adversas relacionadas pueden ser mayores en pacientes de edad avanzada.
- Deberá tenerse precaución cuando se administre alfuzosina a pacientes que hayan presentado una respuesta hipotensiva pronunciada a cualquier otro alfa₁-bloqueante.
- En los pacientes con enfermedad coronaria, el tratamiento específico para la insuficiencia coronaria debe continuar. Si la angina de pecho reaparece o empeora, el tratamiento con alfuzosina debe interrumpirse.
- Al igual que con todos los bloqueantes de receptores alfa₁, alfuzosina debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.
- En pacientes con prolongación congénita del intervalo QTc, con historial conocido de prolongación adquirida del intervalo QT o que estén tomando medicamentos que aumentan el intervalo QTc deben ser evaluados antes y durante la administración de alfuzosina.
- Debe evitarse el uso concomitante de alfuzosina e inhibidores potentes de CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver sección 4.5). Alfuzosina no se debe utilizar de forma concomitante con inhibidores de CYP3A4 que se sabe que aumentan el intervalo QTc (p. ej., itraconazol y claritromicina) y se recomienda una interrupción temporal del tratamiento con alfuzosina si se inicia el tratamiento con dichos medicamentos.
- 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 tamsulosina. También se han recibido informes aislados con otros bloqueadores alfa-1 y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Dado que el IFIS puede dar lugar a un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la operación de cataratas, el uso actual o pasado de bloqueadores alfa-1 debe informarse al cirujano oftálmico antes de la cirugía.

- La alfuzosina, al igual que otros antagonistas alfa adrenérgicos, se ha asociado con priapismo (erección persistente del pene dolorosa no relacionada con la actividad sexual; ver sección 4.8). Debido a que esta condición puede conducir a la impotencia permanente si no se trata adecuadamente, se debe recomendar a los pacientes que busquen asistencia inmediata en caso de que una erección persista por más de 4 horas.
- 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. Estas acciones podrían conducir a una liberación y absorción inapropiadas del fármaco, y por lo tanto a la rápida aparición de posibles reacciones adversas.

Excipientes

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han observado interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas en estudios con voluntarios sanos entre alfuzosina y los siguientes principios activos: warfarina, digoxina, hidroclorotiazida y atenolol.

La administración de anestésicos generales a un paciente tratado con alfuzosina puede provocar inestabilidad en la presión arterial.

Combinaciones contraindicadas:

- Inhibidores potentes de CYP3A4 como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir), claritromicina, telitromicina y nefazodona, ya que los niveles de alfuzosina en sangre pueden aumentar (ver sección 4.4).

Combinaciones que requieren precaución:

- Medicamentos antihipertensivos (ver sección 4.4)
- Nitratos (ver sección 4.4)

Ketoconazol: La dosis diaria repetida de 200 mg de ketoconazol durante siete días resultó en un aumento de 2,1 veces en la C_{max} y un aumento de 2,5 veces en la exposición de 10 mg de alfuzosina cuando se administró con alimentos. Otros parámetros como t_{max} y $t_{1/2}$ no se modificaron. El aumento de la $C_{máx}$ y del AUC (última) de alfuzosina tras la administración diaria repetida de 400 mg de ketoconazol fue de 2,3 y 3,2 veces, respectivamente (ver sección 5.2).

Consulte también la sección 4.4.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No es relevante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos disponibles sobre la capacidad de reacción reducida.

Reacciones adversas tales como vértigo, mareos y astenia pueden aparecer fundamentalmente al inicio del tratamiento. Esto se debe tener en consideración al conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son mareos, que aparecen en el 5% de los pacientes tratados.

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

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**
Frecuencia no conocida: neutropenia, trombocitopenia
- **Trastornos del sistema nervioso:**
Frecuentes: debilidad/cansancio/mareo, cefalea
Poco frecuentes: vértigo, somnolencia
- **Trastornos oculares:**
Poco frecuentes: insuficiencia visual
Frecuencia no conocida: síndrome de iris flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
- **Trastornos cardíacos:**
Poco frecuentes: síncope (inicialmente sobre todo con una dosis demasiado alta o si el tratamiento se reinicia después de una breve interrupción de la terapia, taquicardia, palpitaciones
Muy raros: angina de pecho predominante en pacientes con enfermedad coronaria de las arterias preexistente (ver sección 4.4)
Frecuencia no conocida: fibrilación auricular
- **Trastornos vasculares**
Poco frecuentes: hipotensión postural (inicialmente, sobre todo con una dosis demasiado alta o si el tratamiento se reanuda después de una breve interrupción de la terapia) (ver sección 4.4)
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**
Poco frecuentes: rinitis
- **Trastornos gastrointestinales:**
Frecuentes: dolor abdominal, náusea, dispepsia
Poco frecuente: vómitos, diarrea, sequedad de boca
- **Trastornos hepatobiliares:**
Frecuencia no conocida: lesión hepatocelular, enfermedad hepática colestásica
- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:**
Poco frecuentes: rash (urticaria, exantema), prurito
Muy raros: angioedema
- **Trastornos renales y urinarios:**
Poco frecuentes: incontinencia urinaria
- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**
No conocida: priapismo
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:**
Frecuentes: astenia, malestar
Poco frecuentes: dolor torácico, edema, sofocos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, se le debe aplicar un tratamiento convencional para la hipotensión como la adición de líquidos y fármacos vasopresores, esto debe tener lugar en un hospital. El paciente debe mantenerse en posición supina. En caso de hipotensión significativa, el antídoto apropiado puede ser un vasoconstrictor que actúe directamente en las fibras musculares vasculares.

La alfuzosina no es fácilmente dializable debido a su alto grado de unión a proteínas. El carbón activo debe administrarse después de un posible lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos
Código ATC: G04CA01

Alfuzosina, que es un racemato, es un derivado activo de la quinazolina que actúa por vía oral bloqueando de manera selectiva los receptores alfa-1- post-sinápticos.

Los estudios realizados *in vitro* han confirmado la selectividad de la sustancia activa por los receptores adrenérgicos alfa-1 situados a nivel del trigono de la vejiga urinaria, uretra y próstata.

Las manifestaciones clínicas de la HBP, no están sólo relacionados con el tamaño de la próstata, también están relacionados con los impulsos nerviosos simpaticomiméticos que, por estimulación post-sináptica de los receptores alfa, aumentan el tono del músculo liso del tracto urinario inferior. El tratamiento con alfuzosina relaja la musculatura lisa mejorando así el flujo urinario.

Existen evidencias clínicas de uroselectividad que se han demostrado por la eficacia clínica y por el buen perfil de seguridad en hombres tratados con alfuzosina, incluyendo pacientes de edad avanzada. y pacientes con hipertensión.

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

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

- Aumentado significativamente, con una media del 30%, el flujo urinario máximo (Q_{max}) en pacientes con Q_{max} ≤ 15 ml/s. Esta mejoría se observó desde la primera dosis,
- Disminuido significativamente la presión del detrusor y aumentado el volumen produciendo un fuerte deseo de orinar,
- Disminuido significativamente el volumen residual urinario.

La eficacia en el flujo máximo se observa hasta 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), los cuales han sido claramente demostrados. Se observó una menor frecuencia de retención urinaria aguda (RAO) en los pacientes tratados con alfuzosina que en los pacientes no tratados. Además, la alfuzosina aumentó significativamente la tasa

de éxito de la micción espontánea después de la extracción del catéter en hombres con un primer episodio de RAO relacionado con BPH y, en comparación con el placebo, redujo la necesidad de cirugía por recaída de RAO hasta por 3 a 6 meses.

Población pediátrica

La alfuzosina no está indicada para utilizarse en la población pediátrica (ver sección 4.2).

No se ha demostrado la eficacia de alfuzosina hidrocloreto 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 hidrocloreto 0,1 mg/kg/día ó 0,2 mg/kg/día utilizando formulaciones pediátricas adaptadas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Alfuzosina

La alfuzosina muestra una cinética lineal en el área de dosificación terapéutica. La biodisponibilidad es del 64 % cuando se administra como una formulación de liberación inmediata (2,5 mg). La concentración plasmática máxima se alcanza entre 0,5 y 6 horas después de la dosis administrada. El perfil cinético se caracteriza por grandes fluctuaciones interindividuales (siete veces) en las concentraciones plasmáticas. La vida media plasmática es de aproximadamente 5 horas (1-10 horas). El perfil farmacocinético no se altera cuando la alfuzosina se administra con alimentos.

La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 90%. La alfuzosina se elimina por metabolismo, excreción renal y probablemente también por excreción biliar. Después de un extenso metabolismo por parte del hígado, la mayoría de los metabolitos se recuperan en las heces (75% a 91%). CYP3A4 es la principal isoforma de la enzima hepática implicada en el metabolismo de la alfuzosina (ver sección 4.5). Ninguno de los metabolitos tiene actividad farmacológica.

El volumen de distribución y el aclaramiento aumentan en la función renal reducida, posiblemente debido a la disminución de la capacidad de unión a proteínas. Sin embargo, la vida media no cambia. En pacientes con insuficiencia hepática grave, la vida media de eliminación se prolonga. Se observa un aumento de dos veces en la C_{max} y un aumento de tres veces en el AUC. La biodisponibilidad aumenta en comparación con la de voluntarios sanos.

Las personas de edad avanzada tienen una biodisponibilidad más alta, lo que conduce a concentraciones plasmáticas máximas más altas pero una vida media sin cambios.

Comprimidos de liberación prolongada 10 mg

El valor medio de la biodisponibilidad relativa es del 104,4 % frente a la formulación de liberación inmediata (2,5 mg dos veces al día) en voluntarios sanos de mediana edad. La concentración plasmática máxima se alcanza 9 horas después de la administración en comparación con 1,0 hora para la formulación de liberación inmediata.

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

Los estudios han demostrado que se obtienen perfiles farmacocinéticos consistentes cuando el producto se administra después de una comida.

En condiciones de alimentación, los valores medios de $C_{máx}$ y $C_{mín}$ son 13,6 (DE=5,6) y 3,2 (DE=1,6) ng/ml, respectivamente. El AUC₀₋₂₄ medio es 194 (SD=75) ng. h/ml.

Pacientes de edad avanzada

En comparación con voluntarios sanos de mediana edad, los parámetros farmacocinéticos (C_{max} y AUC) no aumentan en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

En comparación con sujetos con función renal normal, los valores medios de C_{max} y AUC aumentan moderadamente en pacientes con insuficiencia renal, sin modificación de la semivida de eliminación

aparente. Este cambio en el perfil farmacocinético no se considera clínicamente relevante para pacientes con aclaramiento de creatinina >30 ml/min.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial en humanos conforme estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o toxicidad reproductiva.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E-464)
Povidona K25
Estearato de magnesio (E-470b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC-aluminio
10, 10x1, 15, 20, 30, 30x1, 50, 60, 60x1, 90, 90x1, 100 comprimidos

Frascos de HDPE
100 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura nº 11 Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas – Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg.: 67.855

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

Junio de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024