

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alfuzosina Mylan 10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 7,6 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Los comprimidos son 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 complementaria con cateterismo uretral para retención urinaria aguda (RAO) relacionada con HBP y manejo después de la extracción del catéter.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

BHP: 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 retención urinaria aguda o una progresión de la enfermedad.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) y pacientes con insuficiencia renal:

Basado en datos farmacocinéticos y de seguridad clínica, los pacientes de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml / min) pueden tratarse con la dosis habitual. Debido a la falta de datos de seguridad clínica, no se debe administrar alfuzosina a pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina aclaramiento < 30 ml / min, ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

Alfuzosina comprimidos de liberación prolongada de 10 mg no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos de liberación prolongada se deben tragar enteros con ayuda de un poco de agua

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinazolininas (p.ej. terazosina, doxazosina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de hipotensión ortostática.
- Insuficiencia hepática.
- Asociación con otros bloqueantes de los receptores α_1 .

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con insuficiencia renal grave

Alfuzosina no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) en vista de la falta de datos de seguridad clínica en este grupo de pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Riesgo de hipotensión

Alfuzosina debe administrarse con precaución a pacientes que estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos o nitratos. Debe monitorizarse la presión sanguínea regularmente, especialmente al inicio del tratamiento (ver sección 4.5).

En ciertos sujetos, puede aparecer una hipotensión ortostática con o sin síntomas (vértigo, fatiga, astenia, sudores) en las horas siguientes a la toma del medicamento (ver sección 4.8). En este caso, el paciente deberá acostarse hasta la desaparición completa de los síntomas.

Estos fenómenos son normalmente transitorios, ocurren al comienzo del tratamiento y en general no impiden la continuación del mismo. Se ha notificado un marcado descenso de la presión arterial, tras la comercialización del medicamento, en pacientes con factores de riesgo preexistentes (como la enfermedad cardíaca subyacente y/o el tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos). El riesgo de desarrollar hipotensión y las reacciones adversas relacionadas puede ser mayor en las personas de edad avanzada. Los pacientes deberán ser informados de la posibilidad de aparición de estos efectos.

Alfuzosina deberá administrarse con precaución a pacientes que hayan respondido con hipotensión pronunciada a cualquier otro bloqueante de los receptores α_1 .

En pacientes coronarios, se debe continuar el tratamiento específico para la insuficiencia coronaria. Si la angina de pecho reaparece o empeora, se debe suspender la alfuzosina.

La administración concomitante de un tratamiento específico para la insuficiencia coronaria, como los nitratos y la alfuzosina, puede aumentar el riesgo de aparición de hipotensión (ver sección 4.5).

Insuficiencia cardíaca

Al igual que con otros bloqueantes de los receptores alfa₁, alfuzosina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.

Prolongación del intervalo QTc

En pacientes con una prolongación congénita del intervalo QTc, con historial conocido de prolongación adquirida del intervalo QTc o que estén tomando medicamentos que aumentan el intervalo QTc, deben ser evaluados antes y durante la administración de alfuzosina.

Isquemia cerebral

Existe un riesgo de trastornos isquémicos cerebrales en pacientes con trastornos circulatorios cerebrales preexistentes sintomáticos o asintomáticos, debido al hecho de que puede desarrollarse hipotensión después de la administración de alfuzosina (ver sección 4.8).

Historia previa de hipersensibilidad a otros bloqueantes del receptor alfa₁

El tratamiento debe iniciarse gradualmente en pacientes con hipersensibilidad a otros bloqueantes de los receptores alfa₁.

Uso concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A4

Debe evitarse el uso concomitante de alfuzosina y de inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver sección 4.5). Alfuzosina no debe usarse concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 ya que se sabe que incrementan el intervalo QTc (e.j. itraconazol y claritromicina) y se recomienda una interrupción temporal del tratamiento con alfuzosina si se inicia el tratamiento con dichos medicamentos.

Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio

El “Síndrome del 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 ha notificado con los bloqueantes de los receptores alfa₁ y no se puede excluir la posibilidad de que ocurra con medicamentos del mismo grupo. Debido a que el IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la operación de cataratas, el tratamiento actual o anterior con un bloqueante de los receptores alfa₁ debe ser comunicado al cirujano oftalmólogo antes de la cirugía, por si debe modificar el procedimiento de la operación.

Priapismo

La alfuzosina, como otros antagonistas alfa adrenérgicos, se ha asociado con priapismo (persistente erección dolorosa del pene no relacionada con la actividad sexual; ver sección 4.8). Debido a que esta afección puede provocar impotencia permanente si no se trata adecuadamente, se debe recomendar a los pacientes que busquen asistencia inmediata en caso de una erección que persista por más de 4 horas.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de total lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de anestésicos generales a un paciente tratado con alfuzosina puede provocar inestabilidad de la presión arterial. Se recomienda retirar los comprimidos 24 horas antes de la cirugía.

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.

Combinaciones contraindicadas:

- Bloqueantes de los receptores alfa₁ (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado:

Inhibidores potentes del CYP3A4 como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina y nefazodona, ya que los niveles sanguíneos de alfuzosina aumentan (ver sección 5.4.4).

Ketoconazol

Dosis diarias repetidas de 200 mg de ketoconazol, durante siete días, dieron lugar a un incremento de la C_{max} de 2,1 veces y de 2,5 veces en la exposición de Alfuzosina Mylan 10 mg comprimidos de liberación prolongada cuando se administró con la comida. Otros parámetros tales como t_{max} y t_{1/2} no se vieron modificados.

El incremento de C_{max} y AUC_(final) de alfuzosina tras dosis diarias repetidas de 400 mg de ketoconazol fue de 2,3 y 3,2 veces respectivamente (ver sección 5.2).

Combinaciones que se deben tener en cuenta:

- Medicamentos antihipertensivos (ver sección 4.4).
- Nitratos. (Ver sección 4.4)
- Pacientes que están siendo tratados con alfuzosina deben estar hemodinámicamente estables antes del inicio del tratamiento con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo).

Ver también sección 4.4.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No relevante.

Embarazo

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de datos sobre la capacidad de reacción reducida .

Pueden aparecer reacciones adversas tales como vértigo, mareo y astenia, sobre todo al principio del tratamiento. Esto se tiene que tener en consideración a la hora de conducir vehículos y operar con máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas se presentan a continuación agrupadas según la clasificación de órganos y sistemas y según su frecuencia. La frecuencia de las mismas se define como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

El efecto que ha sido informado más frecuentemente es mareos, que se da en aproximadamente el 5 % de los pacientes tratados

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema nervioso	Desfallecimiento /mareo, cefalea, cansancio	Vértigo, somnolencia, síncope*			Trastornos isquémicos cerebrales en pacientes con trastornos cerebrovasculares subyacentes (ver sección 4.4)
Trastornos oculares		Alteración de la visión			Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (ver sección 4.4)
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones.		Angina de pecho predominantemente en pacientes con enfermedades coronarias pre-existentes; empeoramiento o reaparición de la angina de pecho (ver sección 4.4)	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares		Rubor, hipotensión postural*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia.	Vómitos, diarrea, sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares					Daño hepatocelular, Enfermedad hepática colestásica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción (urticaria, exantema), prurito		Angioedema	
Trastornos renales y		Incontinencia urinaria			

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
urinarios					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, malestar	Dolor en el pecho, edema, sofocos, sudoración			

* al comienzo del tratamiento, con una dosis demasiado alta o después de la breve interrupción del tratamiento.

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

Síntomas

Hipotensión, taquicardia refleja.

Tratamiento

En caso de sobredosis, el paciente debe ser hospitalizado, mantenido en posición supina, y se debe aplicar un tratamiento convencional para la hipotensión como la adición de líquidos y drogas vasopresoras.

En caso de hipotensión significativa, el tratamiento correctivo adecuado puede ser un vasoconstrictor que actúa directamente sobre las fibras musculares vasculares.

La administración de carbón activado deben tenerse en cuenta. Alfuzosina se une altamente a proteínas, por lo tanto, puede que la diálisis no sea beneficiosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en la hipertrofia prostática benigna, antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos.

Código ATC: G04C A01.

Mecanismo de acción

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

Es un antagonista selectivo de los receptores alfa₁-adrenérgicos post-sinápticos.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios de farmacología realizados *in vitro* han confirmado la selectividad de alfuzosina por los receptores alfa-1 situados a nivel de la próstata, cuello vesical de la vejiga urinaria y de la uretra prostática.

Eficacia clínica y seguridad

Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP)

Las manifestaciones clínicas de la HBP están asociadas no sólo al tamaño de la próstata, sino también con el impulso nervioso simpaticomimético, el cual por estimulación de los receptores alfa postsinápticos incrementa el tono de la musculatura lisa del tracto urinario inferior. El tratamiento con alfuzosina relaja la musculatura lisa, mejorando el flujo urinario.

Existen evidencias clínicas de uroselectividad que han sido demostradas por la eficacia clínica y el perfil de seguridad del fármaco en hombres tratados con alfuzosina, incluyendo ancianos y hombres hipertensos.

Sin embargo, alfuzosina puede causar efectos antihipertensivos moderados.

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

En estudios controlados con placebo en pacientes con HBP, alfuzosina:

- * Aumenta significativamente, con una media del 30%, el flujo urinario máximo (Q_{max}) en enfermos con Q_{max} < 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.

La eficacia en el flujo máximo se observa hasta 24 horas después de la ingesta.

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) lo que fue claramente demostrado.

Retención aguda de orina (RAO) relacionada con la HBP

Se observó una menor frecuencia de retención urinaria aguda (RAO) en pacientes tratados con alfuzosina que en pacientes no tratados. Se ha demostrado que alfuzosina aumenta las posibilidades de éxito en el primer episodio de micción espontánea de retención aguda de orina (RAO) relacionada con la HBP y en los siguientes seis meses después de este episodio, reduciendo la necesidad de cirugía.

En un estudio controlado con placebo a doble ciego que incluye 357 pacientes, 10 mg de alfuzosina diarios aumentó la tasa de éxito de micción espontánea después de la retirada del catéter en los hombres mayores de 65 años.

88 pacientes (56,1%) del grupo alfuzosina tuvieron una micción exitosa, mientras que 30 pacientes (35,7%) del grupo placebo tuvieron una micción exitosa (p = 0,003).

165 pacientes que lograron una micción exitosa durante la primera fase fueron incluidos en la segunda fase y se volvieron a examinar: alfuzosina reduce el riesgo de cirugía (tanto de emergencia debido a la recurrencia de RAO así como la de no emergencia) en comparación con placebo, con una reducción del riesgo del 61%, 52%, y 29% a 1, 3 y 6 meses de tratamiento con alfuzosina respectivamente.

Población pediátrica

Alfuzosina Mylan no está indicada para su uso en la población pediátrica (ver sección 4.2).

La eficacia del clorhidrato de alfuzosina no se ha demostrado en los dos estudios llevados a cabo en 197 pacientes de 2 a 16 años de edad con la presión de punto de fuga del detrusor elevada (LPP mayor o igual a 40 cm H₂O) de origen neurológico. Los pacientes fueron tratados con 0,1 mg / kg / día ó 0,2 mg / kg / día de clorhidrato de alfuzosina usando formulaciones pediátricas adaptadas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La concentración plasmática máxima se alcanza 9 horas después de la administración.

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

La concentración plasmática máxima tras la administración de una primera dosis (con alimentos) fue de 7,72 ng/ml, el AUC_{inf} fue de 127 ng x h/ml (con alimentos) y el t_{max} (con alimentos) fue de 6,69 h. En las condiciones del estado estacionario (con alimentos) el AUC medio en el intervalo de dosis (AUC_t) fue de 194 (SD = 75) ng x h/ml, la C_{max} media fue de 13,6 (SD = 5,6) ng/ml y la C_{min} fue de 3,1 ng/ml (SD = 1,6).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 90%. El volumen de distribución de la alfuzosina en voluntarios sanos es de 2,5 l/kg. Se ha demostrado que se distribuye preferentemente en la próstata en comparación con el plasma.

Biotransformación

Alfuzosina se metaboliza extensamente en el hígado (a través de varias rutas). Ninguno de los metabolitos tiene actividad farmacológica.

Interacciones metabólicas: CYP3A4 es la isoenzima hepática principal involucrada en el metabolismo de alfuzosina (ver sección 4.5).

Eliminación

La semivida de eliminación de la alfuzosina es de aproximadamente 9,1 horas.

Los metabolitos de alfuzosina son eliminados a través de la excreción renal y probablemente a través de la vía biliar.

De una dosis oral, el 75-91% se excreta por las heces; el 35% como sustancia inalterada y el resto como metabolitos, indicando cierto grado de excreción biliar.

Cerca del 10% de la dosis se excreta como sustancia inalterada por la orina.

Linealidad/no linealidad

Alfuzosina muestra una farmacocinética lineal en el rango de dosificación terapéutica.

Alteraciones renales y hepáticas

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

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

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, la semivida se encuentra prolongada. Los valores de la concentración plasmática máxima se multiplican por dos y la biodisponibilidad se ve aumentada con respecto a la de los voluntarios jóvenes y sanos.

Pacientes ancianos

La $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC no aumentan en pacientes ancianos en relación con voluntarios sanos de mediana edad.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos conforme a los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC/PVDC-aluminio de 10, 20, 30, 50, 60, 90 o 100 comprimidos.

Blíster perforado unidosis de 30 o 60 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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67860

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

Junio 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020