

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alfuzosina Aurovitas 10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, biconvexos, redondeados (diámetro de 8,1 mm), marcados con “X” en una cara del comprimido y “47” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Terapia adyuvante con cateterismo uretral para la retención urinaria aguda relacionada con la HBP.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

HBP: La dosis recomendada es de un comprimido de liberación prolongada de 10 mg una vez al día después de una comida.

Retención urinaria aguda:

Un comprimido de 10 mg al día después de una comida desde el primer día del cateterismo. El tratamiento debe administrarse durante 3-4 días, 2-3 días durante el cateterismo y 1 día después de retirar el catéter. En esta indicación, no se ha establecido ningún beneficio sobre la progresión de la retención urinaria aguda en pacientes menores de 65 años o si el tratamiento se prolonga más de 4 días.

Edad avanzada (mayores de 65 años)

La dosis recomendada es la misma que para los adultos. Los datos farmacocinéticos y de seguridad clínica demuestran que no es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatina > 30 ml/min): la reducción de la dosis normalmente no es necesaria (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal grave

Alfuzosina 10 mg no debe ser administrada a los pacientes con problemas graves en la función renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) por no haber datos de seguridad clínica disponibles en pacientes de este grupo.

Insuficiencia hepática

Alfuzosina, en dosis de 10 mg en liberación prolongada, está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3). Las preparaciones que contengan dosis bajas de alfuzosina hidrocloreuro pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada tal y como se describe en la información del producto correspondiente.

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 indicado para su uso en la población pediátrica.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse con cantidad suficiente de líquido (p.ej. un vaso de agua). Los comprimidos de liberación prolongada no deben ser triturados, masticados o divididos (ver sección 4.4).

La primera dosis debe ingerirse antes de acostarse. Los comprimidos de liberación prolongada de 10 mg deben ingerirse inmediatamente después de las mismas comidas cada día.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinazolininas (por ejemplo terazosina, doxazosina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Historia clínica previa de hipotensión ortostática.
- Insuficiencia hepática.
- Combinación con otros alfa-1 bloqueantes (ver sección 4.5).
- Combinación con antagonistas de los receptores de dopamina (p. ej., Fármacos antiparkinsonianos especiales, ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alfuzosina debe administrarse con precaución en los pacientes con síntomas de hipertensión ortostática o pacientes con medicamentos anti-hipertensivos o nitratos.

En algunos pacientes puede desarrollarse hipotensión postural, con o sin síntomas (mareos, fatiga, sudoración) unas horas después de la administración. En tales casos, los pacientes se deberán tumbar hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo. Generalmente estos síntomas son transitorios y tienen lugar al comienzo del tratamiento, pero normalmente no impiden continuar con el tratamiento.

En los estudios post-comercialización se ha notificado en pacientes con factores de riesgo preexistentes (como enfermedades cardíacas subyacentes, y/o tratamiento concomitante con medicación hipertensiva) un pronunciado descenso de la presión arterial. El riesgo de desarrollar hipotensión y reacciones adversas relacionadas es mayor en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al prescribir alfuzosina a pacientes de edad avanzada. El paciente debe ser advertido de la posible ocurrencia de tales eventos.

Precauciones

Antes del inicio del tratamiento se debe eliminar la posibilidad de malignidad (control rectal y test de PSA).

Uso con inhibidores de la PDE5: la administración concomitante de alfuzosina 10 mg comprimidos con un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (p. ej., sildenafil, tadalafilo o vardenafilo) puede causar hipotensión sintomática en determinados pacientes (ver sección 4.5).

Para reducir el riesgo de hipotensión postural, los pacientes deben estabilizarse con un tratamiento alfabloqueante antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5. Además, el tratamiento con el inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 debe iniciarse a la dosis más baja posible.

Alfuzosina debe administrarse con precaución en pacientes con una pronunciada respuesta hipotensora a otros alfa-1-bloqueantes. El tratamiento debe iniciarse gradualmente en pacientes con hipersensibilidad a los bloqueadores alfa-1. La presión arterial debe controlarse regularmente, especialmente al comienzo del tratamiento.

Los pacientes con enfermedad coronaria deben continuar el tratamiento específico para insuficiencia coronaria. Si la angina de pecho reaparece o empeora, debe interrumpirse el tratamiento con alfuzosina.

Como en el caso de otros alfa-1-bloqueantes, alfuzosina debe ser usada con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.

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

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.

En algunos pacientes que seguían tratamiento o habían sido tratados con tamsulosina se ha observado que, durante las operaciones de cataratas, pueden desarrollar el Síndrome de Iris Flácido intraoperatorio (IFIS, una variante de “síndrome de pupila pequeña”). Aunque el riesgo de este evento con alfuzosina parece muy bajo, se han emitido también informes aislados con otros alfa-bloqueantes, por lo que no puede ser descartado como efecto en este tipo de medicamentos. Como las complicaciones provocadas por el síndrome de pupila pequeña pueden producir complicaciones en el transcurso de la operación de cataratas, el oftalmólogo debe ser informado de la utilización actual o pasada de alfa-bloqueantes antes de la cirugía. Los oftalmólogos deben estar preparados para posibles modificaciones en su técnica quirúrgica.

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; ver sección 4.8). 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.

Los pacientes deben ser advertidos de que los comprimidos deben tragarse enteros. Cualquier otro método de administración como triturar, aplastar, masticar, moler o golpear el comprimido está prohibido. Estas acciones pueden conducir a una liberación y absorción inapropiada del fármaco, y por lo tanto a la rápida aparición de posibles reacciones adversas.

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 fármacos: warfarina, digoxina, hidroclorotiazida y atenolol.

La administración de anestésicos generales a pacientes tratados con alfuzosina puede producir inestabilidad en la presión arterial. Se recomienda retirar los comprimidos 24 horas antes de la cirugía.

Combinaciones contraindicadas:

- Otros agentes bloqueantes de los receptores alfa 1 así como antagonistas de los receptores de dopamina (ver sección 4.3). Aumento del efecto hipotensor. Riesgo de hipotensión ortostática grave.

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).
- Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir: aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina por disminución del metabolismo hepático con terapia dual.

Combinaciones que se deben tener en cuenta:

- Agentes antihipertensivos (ver sección 4.4).
- Nitratos (ver sección 4.4).
- Dapoxetina: existe el riesgo de un aumento de los efectos adversos, en particular mareos o síncope.
- Agentes hipotensores: existe el riesgo de aumento de la hipotensión, especialmente ortostática.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

- Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (avanafilo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo)

Ketoconazol: dosis repetidas de 200 mg diarios durante 7 días dieron lugar a un incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ de 2,1 y un incremento de 2,5 veces en la exposición de 10 mg de alfuzosina de liberación prolongada cuando se administra con alimentos. No se modificaron otros parámetros tales como $t_{m\acute{a}x}$ y $t_{1/2}$. El aumento en la $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(último)}$ y AUC de alfuzosina después de la administración a dosis repetidas durante 8 días de 400 mg de ketoconazol fue de 2,3 veces, 3,2 veces y 3,0 veces, respectivamente (ver sección 5.2).

Ver también la sección 4.4.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Esta sección no es aplicable debido a que alfuzosina no está indicada en mujeres.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden aparecer reacciones adversas tales como vértigo, mareos, astenia y alteraciones visuales especialmente al comienzo del tratamiento. Algunos sujetos, en particular los que toman medicamentos antihipertensivos, pueden experimentar hipotensión postural, lo que puede provocar o no síntomas como mareos y fatiga. Debe tenerse en consideración cuando se conduzca o se utilicen máquinas. Esto se aplica en particular asociado con el alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas

Clasificación de las frecuencias esperadas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$),

Muy raras ($< 1/10000$),

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

	Frecuencia			
Clasificación de	Frecuente	Poco frecuente	Muy rara	No conocida

órganos y sistemas				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza	Síncope, vértigo, somnolencia, malestar		Accidente cerebrovascular en pacientes con trastornos cerebrovasculares subyacentes
Trastornos oculares		Visión anormal		Síndrome del Iris Flácido intraoperatorio
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones	Empeoramiento o reaparición de la angina de pecho, angina de pecho en pacientes con enfermedad coronaria pre-existente (ver sección 4.4)	Fibrilación arterial
Trastornos vasculares		Hipotensión (postural) (ver sección 4.4), enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Diarrea, boca seca		Vómitos
Trastornos hepatobiliares			Hepatotoxicidad	Daño hepatocelular, enfermedad hepática colestásica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, prurito	Urticaria, agioedema	
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Edema, dolores en el pecho		
---	---------	----------------------------	--	--

Dentro de cada intervalo de frecuencias, los efectos no deseados se han presentado en orden decreciente de gravedad.

Notificación de sospecha 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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe ingresar al paciente en un hospital, mantenerlo en posición supina y administrarle tratamiento normal de soporte para hipotensión. Se sugieren otras medidas de apoyo en casos individuales, como la administración cuidadosa de un expansor de volumen.

En caso de hipotensión significativa, el tratamiento correctivo apropiado probablemente sea un vaso constrictor que actúe directamente en los vasos sanguíneos. Se debe considerar la administración de carbón activado.

Alfuzosina es difícilmente dializable debido a su alto grado de unión a proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonista de alfa-adrenorreceptores; código ATC: G04C A01 alfuzosina.

Mecanismo de acción

La alfuzosina es un racémico, es un derivado de la quinazolina que actúa por vía oral y que bloquea de forma selectiva los receptores alfa-1 postsinápticos. Los estudios *in vitro* han confirmado la selectividad de alfuzosina por los adrenorreceptores alfa-1 localizados en la próstata, el cuello vesical y la uretra prostática. Los síntomas clínicos de la hiperplasia benigna de próstata no están sólo relacionados con el tamaño de la próstata, sino también con los impulsos nerviosos simpaticomiméticos que, por estimulación de los receptores alfa-1 postsinápticos estimulan la contracción del músculo liso del tracto urinario inferior. El tratamiento con alfuzosina relaja el músculo liso, por lo que mejora el flujo urinario. Esto, a su vez, provoca la obstrucción del flujo de salida y una posible inestabilidad vesical secundaria.

El bloqueo alfa disminuye la obstrucción infravesical a través de una acción directa sobre el músculo liso prostático.

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

La evidencia clínica de selectividad del efecto ha sido demostrada por su eficacia clínica y un buen perfil de seguridad en hombres tratados con alfuzosina, incluyendo ancianos y pacientes con hipertensión. La alfuzosina puede producir efectos antihipertensivos moderados.

Alfuzosina mejora la micción en los hombres mediante la reducción del tono muscular uretral, con reducción en la resistencia al flujo vesicular, facilitando el vaciado de la vejiga.

En pacientes tratados con alfuzosina se ha observado una menor frecuencia de la retención urinaria aguda, que en los no tratados.

En los estudios controlados frente a placebo en pacientes con hiperplasia benigna de próstata, la alfuzosina:

- Aumenta significativamente el flujo urinario máximo con una media del 30%, ($Q_{\text{máx}}$) en pacientes con $Q_{\text{máx}} < 15 \text{ ml/seg}$. Esta mejoría se observó desde la primera dosis.
- Un significativo descenso de la presión detrusora y aumento del volumen produciendo un fuerte deseo de orinar.
- Significativa disminución del volumen residual urinario.

Además, se ha demostrado que la eficacia de alfuzosina en la tasa de flujo máximo y el efecto limitado sobre la presión arterial están relacionados con su perfil farmacocinético. Además, la eficacia en el caudal máximo se mantiene hasta 24 horas después de la ingesta.

Estos efectos urodinámicos han provocado una mejora en los síntomas del tracto urinario inferior (STUI), es decir, en los síntomas relacionados con el llenado de orina (irritativos) y el vaciado de orina (obstructivos), que han sido demostrados claramente.

En el estudio ALFAUR, se evaluó el efecto de la alfuzosina en el retorno a la micción normal en 357 hombres mayores de 50 años con un primer episodio doloroso de retención aguda de orina (RAO) asociado con hipertrofia benigna de próstata (HBP), y un volumen de orina residual de entre 500 y 1500 ml durante la inserción del catéter y durante la primera hora después del cateterismo. En este estudio doble ciego, aleatorizado y multicéntrico en dos grupos paralelos que compararon 10 mg/día de alfuzosina de liberación prolongada con placebo, la evaluación del retorno a la micción normal se realizó 24 horas después de la extracción del catéter, por la mañana, después de al menos dos días de tratamiento con alfuzosina. El tratamiento con alfuzosina aumentó significativamente ($p = 0,012$) la tasa de éxito de micción espontánea después de la retirada del catéter en pacientes con un primer episodio de RAO, es decir, 146 pacientes con micción espontánea (61,9%) en el grupo de alfuzosina frente a 58 (47,9%) en el grupo de placebo.

Población pediátrica

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

La eficacia de la alfuzosina no ha sido demostrada en los estudios sobre 197 pacientes entre 2 y 16 años con pérdida elevada de la presión del detrusor ($LPP > 40 \text{ cm H}_2\text{O}$) de origen neurológico.

Los pacientes fueron tratados con alfuzosina hidrocloreuro 0,1 mg/kg/día ó 0,2 mg/kg/día con fórmulas pediátricas adaptadas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Formulación de liberación prolongada:

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.

Alfuzosina tiene propiedades farmacocinéticas lineales dentro del rango de dosis terapéuticas. El pico de concentración se caracteriza por grandes fluctuaciones individuales de concentración plasmática.

Absorción

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

Después de la primera dosis (tras una comida) la media de la concentración plasmática máxima fue de 7,72 ng/ml, el AUC_{inf} 127 ng x h/ml (tras una comida) y el $t_{máx}$ fue de 6,69 h (tras la comida).

Después de una comida, 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 AUC_{0-24} medio es 194 (SD=75) ng.h/ml. Se observa una concentración en estado estacionario de 3 a 14 horas con concentraciones superiores a 8,1 ng/ml (C_{av}) durante 11 horas.

Distribución

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

Eliminación

La semivida de eliminación aparente es de 9,1 horas. La alfuzosina es ampliamente metabolizada por el hígado por la isoenzima CYP3A4 (ver sección 4.5) (a través de varias rutas), los metabolitos se eliminan por excreción renal y probablemente también por excreción vía biliar. Del 75-91% de la dosis oral se excreta por las heces, el 35% de forma inalterada y el resto como metabolitos, lo que indica algún grado de excreción biliar. Alrededor del 11 % de la dosis se excreta por la orina en su forma inalterada. Ninguno de sus metabolitos es farmacológicamente activo.

El perfil farmacocinético de alfuzosina no se ve afectado por la insuficiencia cardíaca crónica.

Insuficiencia renal o hepática

El volumen de distribución y el aclaramiento aumentan con la función renal disminuida, posiblemente debido a un descenso en la unión a proteínas plasmáticas. La semivida, sin embargo, no cambia. Este cambio en el perfil farmacocinético no se considera clínicamente relevante. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal moderada no requieren ajuste de dosis (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La semi-vida de la eliminación es prolongada en los pacientes con insuficiencia hepática grave. La concentración plasmática máxima es doble y el aumento de la biodisponibilidad se incrementa en relación a la juventud y salud de los voluntarios. Alfuzosina 10 mg comprimidos de liberación prolongada está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

Edad avanzada

La concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y la biodisponibilidad (AUC) no se incrementan en pacientes de edad avanzada, comparado con voluntarios sanos de mediana edad. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) permaneció sin cambios.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan un riesgo especial para humanos en base a estudios convencionales de genotoxicidad, potencial carcinogénico o toxicidad reproductiva en hombres. *In vitro*, alfuzosina prolonga la duración potencial y el intervalo de duración del intervalo QT a una concentración clínicamente relevante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Hipromelosa (E464)

Aceite vegetal hidrogenado
Povidona K30 (E1201)
Hidrogenofosfato cálcico
Carbómero
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento:

Hipromelosa (E464)
Propilenglicol
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Alfuzosina Aurovitas comprimidos está disponible en blísteres transparentes de PVC/PVdC-Aluminio y en frascos blancos, opacos y redondeados de polietileno de alta densidad (PEAD) conteniendo sílica gel.

Tamaño del envase:

Blísteres: 30, 50, 90 y 100 comprimidos de liberación prolongada.
Frascos PEAD: 30, 500 y 1.000 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.895

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

Fecha de la primera autorización: Julio 2014
Fecha de la última renovación: Septiembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2023