



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICION N° 4624

BUENOS AIRES, 06 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014119-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada UROXATRAL OD / ALFUZOSINA CLORHIDRATO 10mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 10mg, aprobada por Certificado N° 49.566.

5) Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Que a fojas 195 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada UROXATRAL OD / ALFUZOSINA CLORHIDRATO 10mg, aprobada por Certificado N° 49.566 y Disposición N° 1767/01, propiedad de la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 177 a 181, 183 a 187 y 189 a 193.

5) ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1767/01 los prospectos autorizados por las fojas 177 a 181, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



DISPOSICIÓN N° 4624

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.566 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014119-10-2

DISPOSICION N° **4624**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **4624**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.566 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: UROXATRAL OD / ALFUZOSINA CLORHIDRATO 10mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 10mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1767/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011044-00-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4743/08.-	Prospectos de fs. 177 a 181, 183 a 187 y 189 a 193, corresponde desglosar de fs. 177 a 181.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.566 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....06 JUL 2011.....del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-014119-10-2

DISPOSICIÓN N° 4624

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

UROXATRAL® OD
ALFUZOSINA CLORHIDRATO 10 mg
 Comprimidos de liberación prolongada – vía oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA FRANCESA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Alfuzosina, clorhidrato 10 mg

Excipientes: hipromelosa 203,76 mg; aceite de ricino hidrogenado 41,40 mg; etilcelulosa 5,00 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,40 mg; sílice coloidal hidratada 2,80 mg; estearato de magnesio 4,17 mg; manitol 10,00 mg; povidona 7,92 mg; celulosa microcristalina 65,00 mg.

NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Bloqueante de los receptores alfa 1-adrenérgicos postsinápticos.

Código ATC: G04CA01

INDICACIONES

Tratamiento de las manifestaciones funcionales de la hipertrofia benigna de la próstata.

Tratamiento adyuvante del sondeo vesical en la Retención Urinaria Aguda (RUA) relacionada con la hipertrofia benigna de la próstata.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

La alfuzosina es un derivado de la quinazolina activo por vía oral. Es un antagonista selectivo de los receptores alfa 1-adrenérgicos postsinápticos. Los estudios farmacológicos in vitro han confirmado la especificidad de la alfuzosina para los alfa1-adreno-receptores del trigono vesical, de la uretra y de la próstata.

Los alfa 1-bloqueadores, por una acción directa sobre el músculo liso del tejido de la próstata, disminuyen la obstrucción infra-vesical. Los estudios in vivo con animales experimentales han demostrado que la alfuzosina reduce la presión uretral y por lo tanto la resistencia al flujo urinario durante la micción. Un estudio en la rata vigíl muestra un efecto sobre la presión uretral de una amplitud superior al efecto sobre la presión arterial. Durante los estudios controlados contra placebo en los pacientes con hipertrofia benigna de la próstata, la alfuzosina: ha aumentado de manera significativa el flujo urinario de una media de 30% en los pacientes con una capacidad <15 ml/seg. Esta mejora fue observada desde la primera toma; ha disminuido de manera significativa la presión del detrusor y ha aumentado el volumen que provoca la sensación de necesidad de orinar; ha reducido significativamente el volumen urinario residual.

Además el flujo máximo urinario permanece aumentado significativamente 24 horas luego de la ingesta.

Estos efectos conducen a un mejoramiento de los síntomas de irritación urinaria y obstrucción. No produce efectos deletéreos sobre las funciones sexuales.

En el estudio ALFAUR, el efecto de la alfuzosina en el retorno a la evacuación urinaria fue evaluado en 357 hombres de más de 50 años de edad, con un primer episodio doloroso de retención urinaria aguda (RUA) ligado a la hipertrofia benigna de la próstata (HBP) con un residuo de la evacuación urinaria comprendido entre 500 y 1500 ml en el momento de la colocación de la sonda y durante la primera hora siguiente a ésta.

En este estudio multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego, en 2 grupos paralelos, comparando 10 mg/día de alfuzosina OD a un placebo, la evaluación del retorno a la evacuación espontánea fue realizada 24 horas después de la retirada de la sonda, por la mañana, por lo menos dos días después de tratamiento con alfuzosina. El tratamiento con alfuzosina permitió aumentar significativamente (p=0,012) la tasa de retorno a la evacuación urinaria después de la retirada de la

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V8_Uroxatral OD_sav006/May11 – Aprobado por Disposición Nº Página 1 de 6



sonda, entre los pacientes que tuvieron un primer episodio de RUA, es decir 146 retornos a la evacuación urinaria (61,0% en el grupo alfuzosina contra 58 (47,9%) en el grupo placebo.

Población Pediátrica

UROXATRAL® OD no está indicado para uso en la población pediátrica.

La alfuzosina clorhidrato no se ha estudiado en pacientes menores de 2 años de edad.

La eficacia de alfuzosina clorhidrato no fue demostrada en los dos estudios conducidos en 197 pacientes de 2 a 16 años de edad, con umbral de rebasamiento elevado del músculo detrusor (LPP ≥ 40 cm H₂O) de origen neurológico. Los pacientes fueron tratados con clorhidrato de alfuzosina 0,1 mg/kg/día o 0,2 mg/kg/día, utilizando formulaciones pediátricas adaptadas.

En un estudio de seguridad y eficacia de 12 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 172 pacientes, no se observó diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con LPP del detrusor < 40 cm H₂O entre el grupo tratado con alfuzosina y el grupo placebo.

En un estudio abierto, exploratorio no comparativo de 12 semanas, 25 pacientes con hidronefrosis asociada con elevación de LPP de origen neurológico, recibieron tratamiento con clorhidrato de alfuzosina 0,2 mg/kg/día. De este estudio no se puede sacar una conclusión de eficacia.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente reportados en los dos estudios, fueron cistitis, infección del tracto respiratorio (superior), nasofaringitis y faringitis. Fiebre, dolor de cabeza, epistaxis y diarrea fueron reportados con mayor frecuencia en el grupo alfuzosina ($> 2\%$) que en el grupo placebo.

Los eventos adversos reportados para todo el período de estudio de 12 meses, que incluyó la extensión de estudio abierto, fueron similares en tipo y frecuencia a los observados durante el período de 12 semanas.

Propiedades farmacocinéticas

Alfuzosina

La fijación del clorhidrato de alfuzosina a las proteínas plasmáticas es cerca del 90%.

La alfuzosina es fuertemente metabolizada por el hígado con una excreción a través de la orina de solamente 11% del producto sin cambio.

La mayor parte de los metabolitos (que no son activos) son excretados a través de las heces (75 a 90%).

Las características farmacocinéticas de la alfuzosina no se modifican en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Interacciones metabólicas

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

Dosis repetidas de 200 mg diarios por 7 días provocó un incremento de la C_{máx} (2,11 veces) y del ABC (Área Bajo la Curva) determinada (2,46 veces) de alfuzosina 10 mg administrados una vez al día junto con alimentos. Otros parámetros tales como t_{max} y t_{1/2} no fueron modificados.

La administración diaria repetida de 8 días de 400 mg de ketoconazol incrementó el C_{max} de alfuzosina 2,3 veces, el ABC determinada y el ABC 3,2 y 3,0 veces respectivamente (ver Interacciones).

Formulación de liberación prolongada.

El valor medio de la biodisponibilidad relativa es de 104,4% después de administrar la dosis de 10 mg, con relación a las de la formulación de liberación inmediata a la posología de 7,5 mg (2,5 mg, 3 veces al día), en el voluntario sano de edad media.

La concentración plasmática máxima (C_{máx}) se alcanza 9 horas después de la administración comparada con 1 hora para la formulación inmediata.

La vida media aparente de eliminación es de 9,1 horas.

Estudios han demostrado que la biodisponibilidad aumenta cuando el medicamento es administrado después de una comida. (léase: "Posología y Modo de Administración").

Los parámetros farmacocinéticos (C_{max} y ABC) no aumentan en los pacientes de edad avanzada, comparativamente al voluntario sano de edad media.



Los valores medios de C_{max} y de ABC aumentan moderadamente en el paciente con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina >30 ml/min) sin modificación de la vida media de eliminación, comparativamente con pacientes con una función renal normal. No se necesita ajuste de posología en los pacientes con insuficiencia renal moderada con un clearance de creatinina >30 ml/min.

POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología recomendada es de 1 comprimido de 10 mg al día, a tomar inmediatamente después de la cena.

Tratamiento adyuvante del sondeo vesical en la Retención Urinaria Aguda (RUA) relacionada con la hipertrofia benigna de la próstata:

La posología recomendada es de 1 comprimido de 10 mg al día, a tomar inmediatamente después de la cena, desde el primer día de la colocación de la sonda.

El tratamiento debe ser administrado durante 3 a 4 días: 2 a 3 días mientras la sonda está puesta, y 1 día después de retirar la sonda.

El comprimido debe tragarse entero (sin ser masticado), acompañado de un vaso de agua (léase: "Precauciones").

Pacientes pediátricos

La eficacia de UROXATRAL® OD no ha sido demostrada en niños de 2 a 16 años de edad (léase *Propiedades Farmacodinámicas*). Por lo tanto, el uso de UROXATRAL® OD no está indicado en la población pediátrica.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento no debe ser administrado en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a la alfuzosina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- insuficiencia hepática
- combinación con otros alfa1-bloqueantes
- uso con inhibidores potentes de CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol y ritonavir, dado que se incrementan los niveles de alfuzosina en sangre

ADVERTENCIAS

Como con todo bloqueante alfa1, en algunos individuos, particularmente en pacientes hipertensos tratados con fármacos antihipertensivos, en las primeras horas siguientes a la administración del fármaco puede producirse una hipotensión ortostática (postural), eventualmente acompañada de síntomas (sensación de vértigo, fatiga, sudoración). En estos casos, el paciente debe ser recostado hasta que los síntomas hayan desaparecido completamente.

Estos fenómenos son pasajeros, ocurren en el comienzo del tratamiento y en general no impiden la continuación del tratamiento. El paciente debe ser informado sobre la posible aparición de tales fenómenos y evitar situaciones donde puedan producirse lesiones si ocurriese un síncope.

Se debe tener cuidado cuando la alfuzosina es administrada a pacientes con hipotensión ortostática sintomática.

Se debe tener precaución en pacientes con intervalo QT prolongado congénito o adquirido y/o que estén tomando medicamentos que lo prolonguen

PRECAUCIONES

Se debe tener cuidado cuando la alfuzosina es administrada a pacientes que tienen una pronunciada respuesta hipotensora a otro alfa1-bloqueante.

En pacientes coronarios, el tratamiento específico para la insuficiencia coronaria debería continuarse. Si la angina pectoris reaparece o empeora, debería discontinuarse el tratamiento con alfuzosina.

En algunos pacientes bajo tratamiento o previamente tratados con bloqueantes alfa 1, se ha observado que durante la cirugía de cataratas pueden presentar un síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS: Intraoperative Floppy Iris Syndrome) que es una variante del síndrome de la pupila pequeña. Si bien el riesgo de este evento con alfuzosina parece muy bajo, antes de realizar una cirugía de cataratas se debe informar a los cirujanos oftalmológicos del tratamiento presente o pasado con bloqueantes alfa-1, dado que el IFIS puede llevar a incrementar las complicaciones del



procedimiento. Los oftalmólogos deberían estar preparados para posibles modificaciones técnica quirúrgica.

Se debe tener precaución cuando se administra UROXATRAL® OD en pacientes con afección renal severa.

El carcinoma de próstata y la hiperplasia prostática benigna causan muchos de los mismos síntomas. Estas dos enfermedades frecuentemente coexisten. Por lo tanto, los pacientes que se crea tienen hiperplasia prostática benigna, deberían ser examinados antes de comenzar el tratamiento con UROXATRAL® OD, para descartar la presencia de carcinoma de próstata.

Se debe advertir a los pacientes de que el comprimido se debe tragar entero. Todo otro modo de administración, como masticar, mascar, aplastar, moler o machacar hasta hacer polvo, debe ser prohibido. Estas acciones pueden llevar a una liberación y a una absorción inapropiadas de la droga y por lo tanto a posibles reacciones adversas precoces.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

Asociación Contraindicada

Alfa1-bloqueantes (léase: "Contraindicaciones")

Inhibidores potentes de CYP3A4 tales como el ketoconazol, itraconazol y ritonavir dado que incrementan los niveles plasmáticos de alfuzosina (léase: "Contraindicaciones").

Asociaciones que deben ser tomadas en cuenta

Drogas antihipertensivas (léase: "Advertencias" y "Precauciones")

Nitratos.

Embarazo y Lactancia

Debido al área de indicación, esta sección no es aplicable.

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y la utilización de máquinas

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

Reacciones adversas como vértigo, mareos y astenia pueden ocurrir esencialmente al comienzo del tratamiento. Esto debe ser tomado en consideración al conducir vehículos u operar maquinarias.

EFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia en muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10000$) y desconocida, y según la clasificación de órganos y sistemas en:

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: taquicardia.

Muy raros: Angina pectoris en pacientes con enfermedad arterial coronaria preexistente (ver Precauciones).

Frecuencia desconocida: Fibrilación auricular.

Trastornos oculares:

Frecuencia desconocida: síndrome de iris flácido intraoperatorio (léase: "Precauciones")

Trastornos generales:

Frecuentes: astenia

Poco frecuentes: edema, dolor torácico

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas, dolor abdominal

Poco frecuentes: diarrea

Trastornos hepatobiliares:

Frecuencia desconocida: Injuria hepatocelular, enfermedad hepática colestática.

Trastornos del sistema nervioso central:

Frecuentes: desvanecimiento/mareos, cefaleas.

Poco frecuentes: vértigo, síncope.

Trastornos del aparato reproductivo y mamario:

Frecuencia desconocida: Priapismo

Trastornos del sistema respiratorio:



Poco frecuentes: Rinitis

Trastornos de piel y faneras:

Poco frecuentes: rash, prurito

Muy raros: urticaria, angioedema

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipotensión (postural).

Frecuencia desconocida: tutoradas de calor (bochornos).

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, el paciente debe ser hospitalizado y quedarse recostado. Debe practicarse un tratamiento clásico para la hipotensión.

A causa de su elevada fijación a las proteínas, la alfuzosina no se dializa fácilmente.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LÉANSE AL FINAL DEL PROSPECTO).

PRESENTACIONES

Envases con 30 y 40 comprimidos de liberación prolongada.

CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C.)

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR EL MÉDICO.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Sanofi Winthrop Industrie, Tours – Francia y Acondicionado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 49566

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.


HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 (011) 4962-6666 / 2247


HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V8_Uroxatral OD_sav006/May11 – Aprobado por Disposición N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estévez
Farmacéutico - M.N. 13.565
Co-Director Técnico

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V8_Uroxatral OD_sav006/May11 – Aprobado por Disposición N° Página 5 de 6