

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alfuzosin-ratiopharm® uno 10 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 10 mg Alfuzosinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 7,6 mg Lactose als Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß, runde Retardtabletten mit abgerundeten Kanten ohne Filmüberzug.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der mäßig bis schweren funktionellen Symptome bei benigner Prostatahyperplasie (BPH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Retardtablette ist unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Erwachsene

1 Retardtablette 10 mg einmal täglich. Die erste Retardtablette sollte vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Retardtablette sollte jeden Tag unmittelbar nach der gleichen Mahlzeit eingenommen werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Siehe Erwachsene. Die Daten aus Studien zur Pharmakokinetik und klinischen Sicherheit zeigen, dass bei älteren Patienten üblicherweise keine Senkung der Dosis erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Alfuzosin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 16 Jahren ist nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist eine Behandlung mit Alfuzosin bei diesen Patienten nicht angezeigt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Leichte bis mäßige Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min):

Eine Dosisreduktion ist üblicherweise nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min):

Alfuzosin-ratiopharm® uno 10 mg sollte Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht gegeben werden, da für diese Patientengruppe keine klinischen Daten zur Sicherheit vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Alfuzosin-ratiopharm® uno als Retardtablette mit 10 mg Alfuzosin ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz kontraindiziert. Präparate mit einem niedrigeren Gehalt an Alfuzosinhydrochlorid können bei Patienten

mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz, wie in der Gebrauchsinformation dieser Präparate beschrieben, angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Alfuzosin, andere Chinazoline (z. B. Terazosin, Doxazosin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Beschwerden in Verbindung mit orthostatischer Hypotonie.
- Leberinsuffizienz.
- Gleichzeitige Behandlung mit anderen α_1 -Blockern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Alfuzosin sollte Patienten, die mit Antihypertonika oder Nitraten behandelt werden, mit Vorsicht gegeben werden. Der Blutdruck sollte vor allem zu Beginn der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.
- Bei einigen Patienten kann es in den ersten Stunden nach der Einnahme zu einer orthostatischen Hypotonie mit oder ohne Symptome (Schwindel, Asthenie, Schwitzen) kommen. Diese Effekte sind gewöhnlich vorübergehend, treten zu Beginn der Behandlung auf und erfordern in der Regel keinen Abbruch der Behandlung. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass diese Effekte auftreten können und sollten angewiesen werden, sich hinzulegen, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind.
- Bei Anwendungsbeobachtungen an Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren (wie z. B. vorbestehende Herzerkrankung und/oder gleichzeitige Behandlung mit Antihypertensiva) wurde von deutlichem Blutdruckabfall berichtet. Das Risiko eines Blutdruckabfalls mit den damit einhergehenden Nebenwirkungen zu entwickeln, kann bei älteren Patienten stärker ausgeprägt sein (siehe Abschnitt 4.8.). Bei der Verordnung von Alfuzosin an ältere Patienten ist Vorsicht geboten. Der Patient sollte über das mögliche Auftreten der genannten Ereignisse informiert werden.
- Vorsicht ist geboten, wenn Alfuzosin bei Patienten angewendet wird, bei denen es in der Vergangenheit nach der Anwendung eines anderen α_1 -Rezeptorenblockers zu einer ausgeprägten Hypotonie kam. Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber anderen α_1 -Rezeptorenblockern sollte die Behandlung mit Alfuzosin einschleichend erfolgen.
- Bei Koronarpatienten sollte die Behandlung der Koronarsuffizienz fortgesetzt werden. Bei Wiederauftreten oder Verschlechterung der Angina pectoris ist Alfuzosin abzusetzen.
- Wie bei allen α_1 -Rezeptorenblockern sollte Alfuzosin bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.
- Vor oder während der Behandlung mit Alfuzosin sollten Patienten mit angeborener QT_c-Verlängerung, mit einer erworbenen QT_c-Verlängerung in der Anamnese oder die Medikamenten einnehmen,

die bekanntermaßen das QT_c-Intervall verlängern, beobachtet werden.

- Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder bis kurz vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat während Katarakt-Operationen das sog. „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) auf. Da auch bei Anwendung anderer Alpha-Blocker vereinzelt das Auftreten einer IFIS gemeldet wurde, kann ein Gruppeneffekt nicht ausgeschlossen werden. IFIS kann zu Komplikationen während der Operation führen. Deshalb sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte vor einer Kataraktoperation darüber informiert werden, ob die Patienten aktuell Alpha-Blocker anwenden oder diese früher erhielten.
- Vor Beginn einer Therapie mit Alfuzosin sollte der Patient einer gründlichen Untersuchung unterzogen werden, um andere Erkrankungen auszuschließen, die die gleiche Symptomatik wie eine BPH hervorrufen können.
- **Alfuzosin-ratiopharm® uno 10 mg** sollte Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht gegeben werden, da für diese Patientengruppe keine klinischen Daten zur Sicherheit vorliegen.
- Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Retardtabletten im Ganzen einzunehmen. Andere Arten der Einnahme, z. B. nach Zerstoßen, Zermahlen, Zerkleinern, Zerkauen der Retardtablette oder zu Puder zerreiben, sind zu vermeiden. Bei einer falschen Einnahme kann es zu einer unerwünschten Freisetzung und Aufnahme des Wirkstoffs und so verstärkt zu frühen Nebenwirkungen kommen.
- Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Alfuzosin-ratiopharm® uno 10 mg** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Kontraindizierte Kombinationen:**

α_1 -Rezeptorenblocker.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist:

- Antihypertonika oder
- Nitrate

da die gleichzeitige Anwendung das Hypotonierisiko erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

- Potente CYP3A4-Hemmer (wie Itraconazol, Ketoconazol und Ritonavir) erhöhen die Blutspiegel von Alfuzosin.

Die Gabe eines Anästhetikums an Patienten, die mit Alfuzosin behandelt werden, kann zu einer ausgeprägten Hypotonie führen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Alfuzosin 24 Stunden vor einer Operation abzusetzen.

In Studien zu pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit gesunden Probanden wurden keine Wechselwirkungen zwischen Alfuzosin und den folgenden Wirkstoffen beobachtet: Warfarin, Digoxin und Hydrochlorothiazid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des Anwendungsgebietes trifft dieser Abschnitt nicht zu.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Führung von Fahrzeugen durchgeführt.

Insbesondere zu Beginn der Behandlung können unerwünschte Arzneimittelreaktionen wie Vertigo, Schwindel oder Asthenie auftreten. Dies ist beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten dokumentierte Nebenwirkung ist Schwindel und tritt bei etwa 5 % der behandelten Patienten auf.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Neutropenie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwächegefühl/Müdigkeit/Schwindel, Kopfschmerzen, Vertigo

Gelegentlich: Benommenheit, Ohnmacht

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen

Nicht bekannt: IFIS (intra-operative floppy iris syndrome) (siehe Abschnitt 4.4)

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen.

Sehr selten: Angina pectoris bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Vorhofflimmern

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Gesichtsrötung (Flush), orthostatische Hypotonie (zu Beginn der Behandlung, vor allem bei einer zu hohen Dosis oder wenn die Behandlung nach einer kurzen Unterbrechung wieder aufgenommen wird) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Durchfall, Mundtrockenheit

Nicht bekannt: Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Leberzellschädigung, cholestatische Lebererkrankung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag (Urtikaria, Exantheme), Pruritus

Sehr selten: Angioödem

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Unwohlsein

Gelegentlich: Ödeme, Brustschmerz

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung sollte der Patient in Kopftieflagerung gebracht und hospitalisiert werden. Die übliche Behandlung der Hypotonie sollte eingeleitet werden.

Eine geeignete Maßnahme zur Behandlung einer signifikanten Hypertonie ist ein Vaso-konstriktor, der direkt auf die glatte Gefäßmuskulatur wirkt wie z. B. Noradrenalin.

Eine Magenspülung und/oder die Gabe von Aktivkohle sind in Erwägung zu ziehen.

Alfuzosin ist aufgrund seiner starken Proteinbindung nicht gut dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-Adrenorezeptor-Antagonist
ATC-Code: G04C A01

Alfuzosin, ein Racemat, ist ein oral wirksames Chinazolin-Derivat mit selektiver blockierender Wirkung auf die postsynaptischen α_1 -Rezeptoren.

In-vitro-Studien bestätigten, dass Alfuzosin selektiv an die in der Prostata, dem Trigunum vesicae und der prostaticen Harnröhre gelegenen α_1 -Adrenorezeptoren bindet.

Die klinischen Symptome der BPH sind nicht nur verbunden mit der Größe der Prostata, sondern auch mit sympathomimetischen Nervenimpulsen, die durch die Stimulation der postsynaptischen Alpha-Rezeptoren die Anspannung der glatten Muskulatur in den unteren Harnwegen erhöhen. Die Behandlung mit Alfuzosin entspannt die glatte Muskulatur und verbessert so den Harnfluss.

Die Uroselektivität von Alfuzosin wurde in klinischen Studien anhand der Wirksamkeit und des guten Sicherheitsprofils bei Männern nachgewiesen, einschließlich älteren Patienten und Patienten mit Bluthochdruck. Alfuzosin hat eine mäßige blutdrucksenkende Wirkung.

Beim Menschen verbessert Alfuzosin die Miktionsparameter, indem es den Muskel-

tonus in der Harnröhre und den Widerstand am Blasenaustritt senkt und so die Blasenentleerung erleichtert.

Bei Patienten, die mit Alfuzosin behandelt wurden, kam es seltener zu einem akuten Harnverhalt als bei unbehandelten Patienten.

In placebokontrollierten Studien mit BPH-Patienten führte die Behandlung mit Alfuzosin zu:

- einer signifikanten Steigerung der maximalen Harnflussrate (Q_{max}) bei Patienten mit einer $Q_{max} < 15$ ml/s um durchschnittlich 30 %. Die Verbesserung wurde bereits nach Gabe der ersten Dosis beobachtet,
- einer signifikanten Senkung des Detrusordrucks und Steigerung des Harnvolumens und führte so zu einem starken Harndrang,
- einer signifikanten Minderung des Restharnvolumens.

Diese urodynamischen Effekte verbessern die untere Harntraktsymptomatik (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS), d.h. sowohl die (irritativen) Symptome bei der Blasenfüllung als auch die (obstruktiven) Symptome bei der Blasenentleerung. Dies wurde eindeutig nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche

Alfuzosin ist nicht indiziert zur Behandlung pädiatrischer Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

In zwei Studien an 197 Patienten im Alter von 2 bis 16 Jahren, die an einer neurologisch bedingten Blasenentleerungsstörung litten (detrusor leak point pressure [DLPP] ≥ 40 cm H₂O), konnte die Wirksamkeit von Alfuzosin nicht nachgewiesen werden. Die Patienten waren mit 0,1 oder 0,2 mg Alfuzosinhydrochlorid pro kg Körpergewicht pro Tag in einer für Kinder geeigneten Formulierung behandelt worden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Alfuzosin ist im therapeutischen Dosierungsbereich linear. Die Spitzenkonzentration im Plasma wird etwa 5 Stunden nach Einnahme erreicht. Das kinetische Profil ist gekennzeichnet durch große interindividuelle Schwankungen der Plasmakonzentration. Die Resorption nimmt bei Einnahme nach einer Mahlzeit zu.

Resorption

Nach der ersten Dosis (postprandial) betrug die mittlere Spitzenkonzentration im Plasma 7,72 ng/ml, die AUC_{∞} lag bei 127 ng \times h/ml (postprandial) und die t_{max} bei 6,69 h (postprandial). Im *Steady state* (postprandial) betrug die mittlere AUC über das Dosierungsintervall (AUC_{τ}) 145 ng \times h/ml, die mittlere C_{max} lag bei 10,6 ng/ml und die mittlere C_{min} bei 3,23 ng/ml.

Verteilung

Alfuzosin bindet zu etwa 90 % an Plasmaproteine. Bei gesunden Probanden liegt das Verteilungsvolumen bei 2,5 l/kg. Im Vergleich zum Plasma verteilt sich Alfuzosin nachweislich vornehmlich in der Prostata.

Elimination

Die apparente Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 8 Stunden. Alfuzosin wird in hohem Maß in der Leber (über verschiedene Wege) metabolisiert, und seine Metaboliten werden renal und wahrscheinlich auch biliär ausgeschieden. Bei oraler Gabe werden 75–91 % der gegebenen Dosis mit dem Stuhl ausgeschieden, 35 % unverändert und der verbleibende Anteil in Form von Metaboliten, was auf ein bestimmtes Maß an biliärer Ausscheidung schließen lässt. Etwa 10 % der gegebenen Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Keiner der Metaboliten ist pharmakologisch aktiv.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Das Verteilungsvolumen und die Clearance sind bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht, möglicherweise aufgrund einer erniedrigten Proteinbindung. Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert. Diese Änderung im pharmakokinetischen Profil wird nicht als klinisch relevant betrachtet. Deshalb ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit verlängert. Im Vergleich zu jungen, gesunden Probanden ist die Spitzenkonzentration im Plasma doppelt so hoch und die Bioverfügbarkeit höher. Alfuzosin 10 mg Retardtabletten sind bei Patienten mit Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Verglichen mit Probanden mittleren Alters sind C_{max} und AUC bei älteren Patienten nicht erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Povidon K25
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blister
Packung mit 30 Retardtabletten
Packung mit 50 Retardtabletten
Packung mit 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

64592.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. Mai 2006

Datum der Verlängerung der Zulassung:

21. Juni 2010

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Alfuzosin-ratiopharm® uno 10 mg Retardtabletten

Für **Alfuzosin-ratiopharm® uno** wurde im Jahr 2002 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 49 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Alfuzosin nach Mehrfachgabe von 1 Retardtablette **Alfuzosin-ratiopharm® uno** bzw. Referenzpräparat:

	Alfuzosin-ratiopharm® uno 10 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	10,61 ± 4,07	10,71 ± 3,25
AUC_t [h × ng/ml]	144,72 ± 80,0	152,04 ± 67,9

C_{max} maximale Plasmakonzentration

AUC_t Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-entscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Alfuzosin-ratiopharm® uno 10 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 95,2 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.). Die statistische Bewertung der pharmakologischen Zielgrößen AUC und C_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

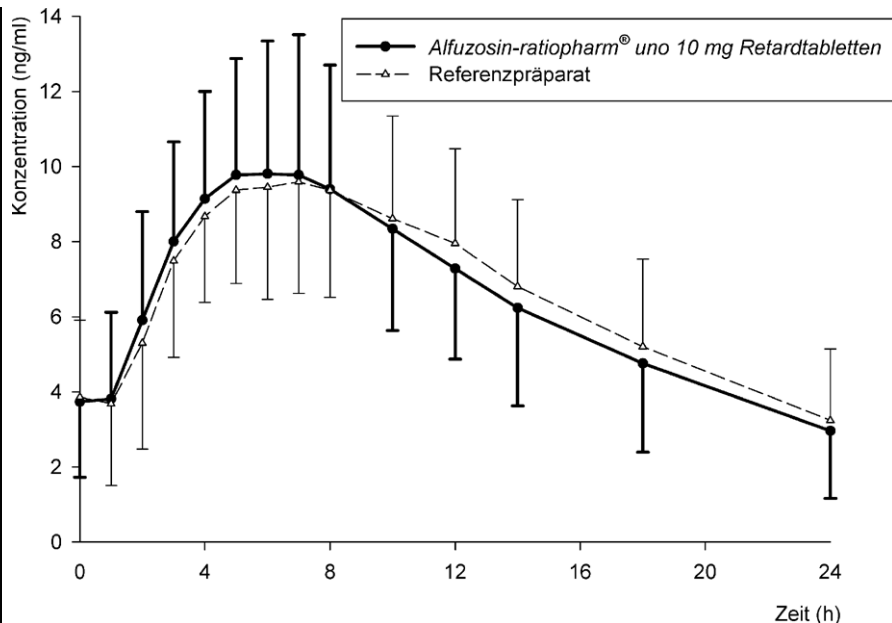


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Alfuzosin nach Mehrfachgabe von 1 Retardtablette **Alfuzosin-ratiopharm® uno 10 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat im Steady state (am Tag 7).