

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

UroXatral®

2,5 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Alfuzosinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 2,5 mg Alfuzosinhydrochlorid (entsprechend 2,29 mg Alfuzosin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, runde Tabletten mit der Prägung „2.5“ auf der einen und „ALZ“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Behandlung der benignen Prostatahyperplasie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die UroXatral Filmtabletten sollen unzerteilt mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden, wobei die erste Filmtablette bei Behandlungsbeginn am Abend vor dem Zubettgehen eingenommen werden sollte.

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.

Erwachsene unter 65 Jahren:

- 3 × täglich 1 Filmtablette UroXatral (morgens, mittags, abends, d.h. 3 × 2,5 mg Alfuzosinhydrochlorid).

Ältere Patienten über 65 Jahre, mit Antihypertensiva behandelte Patienten oder Patienten mit einer Niereninsuffizienz:

- 2 × täglich 1 Filmtablette UroXatral (morgens, abends, d.h. 2 × 2,5 mg Alfuzosinhydrochlorid).

Die Dosis kann in Abhängigkeit von der klinischen Wirksamkeit bis auf maximal 4 Filmtabletten pro Tag erhöht werden.

Leberinsuffizienz:

Patienten mit leichten bis mittelgradigen Leberfunktionsstörungen sollten die Therapie mit einer Einzeldosis von 2,5 mg Alfuzosinhydrochlorid pro Tag beginnen und entsprechend der klinischen Wirksamkeit später auf 2 × täglich 2,5 mg Alfuzosinhydrochlorid erhöhen.

UroXatral ist für die Langzeitbehandlung geeignet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- gleichzeitige Einnahme mit anderen Alpha-1-Rezeptorenblockern (siehe Abschnitt 4.5),
- Kombination mit Dopaminrezeptoragonisten (z.B. bestimmte Antiparkinsonmittel, siehe Abschnitt 4.5),
- schwere Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen Alpha-1-Rezeptorenblockern kann es bei einigen Patienten, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Begleitmedikation, in den ersten Stunden nach der Einnahme zu orthostatischer Hypotonie mit oder ohne Symptome (Schwindel, Müdigkeit, Schweißausbruch) kommen. In diesem Fall sollte der Patient in eine Kopftieflage gebracht werden und so lange liegen bleiben, bis diese Symptome vollständig verschwunden sind.

Diese Symptome sind vorübergehend und treten bei Behandlungsbeginn auf. Die Behandlung mit Alfuzosin kann im Allgemeinen fortgesetzt werden, gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Nach der Markteinführung wurde bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren (wie Herzerkrankungen und/oder gleichzeitige antihypertensive Behandlung) ein ausgeprägter Blutdruckabfall beobachtet. Das Risiko für das Auftreten einer Hypotonie und damit verbundener Nebenwirkungen kann bei älteren Patienten erhöht sein. Der Patient sollte auf das mögliche Auftreten solcher Ereignisse hingewiesen werden.

Alfuzosin sollte Patienten mit einer bekannten symptomatischen orthostatischen Hypotonie mit Vorsicht verabreicht werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel oder Nitrate erhalten, sollte die Anwendung von UroXatral ebenso mit Vorsicht erfolgen und der Blutdruck sollte regelmäßig, insbesondere zu Beginn der Behandlung, kontrolliert werden.

Bei Patienten mit bekannter ausgeprägter hypotensiver Reaktion gegenüber anderen Alpha-1-Rezeptorenblockern muss die Behandlung vorsichtig erfolgen und einschleichend begonnen werden.

Bei Patienten mit vorbestehender symptomatischer oder asymptomatischer zerebraler Zirkulationsstörung besteht ein Risiko für eine zerebrale Minderdurchblutung, da nach Gabe von Alfuzosin der Blutdruck abfallen kann (siehe auch Abschnitt 4.8).

Wie bei allen Alpha-1-Rezeptorenblockern üblich, sollte Alfuzosin bei Patienten mit akuten Herzbeschwerden vorsichtig eingesetzt werden, z.B. bei

- Lungenödem durch Aorten- oder Mitralklappenstenose,
- High-output-Herzinsuffizienz,
- Rechtsherzinsuffizienz durch Lungenembolie oder Herzbeutelerguss,
- Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Chinazolinderivate sollte die Behandlung mit Alfuzosin mit besonderer

Vorsicht begonnen werden, da eventuell auftretende „Kreuzreaktionen“ nicht sicher ausgeschlossen werden können.

Bei Koronarpatienten sollte eine spezifische Behandlung der Koronarinsuffizienz fortgeführt werden. Bei Wiederauftreten oder Verschlechterung einer Angina Pectoris sollte UroXatral abgesetzt werden.

Patienten mit kongenitaler QTc-Verlängerung oder Patienten, bei denen eine erworbene QTc-Verlängerung aufgetreten ist oder die Arzneimittel mit QTc-verlängernder Wirkung erhalten, sollten vor und während der Einnahme von Alfuzosin entsprechend untersucht werden.

Bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die gleichzeitig eine Obstruktion der oberen Harnwege, einen chronischen Harnwegsinfekt oder Blasensteine aufweisen, sollte UroXatral nicht angewendet werden.

Bei Patienten mit einer Überlaufinkontinenz, Anurie oder fortgeschrittenem Nierenversagen aufgrund einer Blasenhalsostruktion sollte UroXatral nicht angewendet werden.

Die Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt. Eine vorsichtige Anwendung sowohl bei diesen Patienten als auch bei älteren Patienten über 65 Jahre wird empfohlen.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder bis kurz vorher mit Alpha-1-Rezeptorenblockern behandelt wurden, trat während Kataraktoperationen das sog. „intraoperative Floppy-iris-Syndrom“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) auf. Auch wenn das Risiko dieses Effektes gering erscheint, kann IFIS zu Komplikationen während der Operation führen.

Deshalb sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte vor einer Kataraktoperation darüber informiert werden, ob die Patienten aktuell Alphablocker anwenden oder diese früher erhielten.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten UroXatral nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Alfuzosin mit folgenden Wirkstoffklassen ist kontraindiziert: Alfuzosin darf nicht gleichzeitig mit anderen Alpha-1-Rezeptorenblockern sowie Dopaminrezeptoragonisten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der gleichzeitigen Gabe von Alfuzosin mit folgenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen ist Vorsicht geboten:

- Nitrate (siehe Abschnitt 4.4),
- Antihypertonika (siehe Abschnitt 4.4),
- stark wirksame CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol und Ritonavir, durch welche die Alfuzosin-Blutspiegel erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die wiederholte Gabe von Ketoconazol über 7 Tage mit einer Dosis von 200 mg pro Tag führte zu einem 2,1-fachen Anstieg

von C_{\max} und einer 2,5-fach gesteigerten Exposition bei einer Gabe von Alfuzosin 10 mg einmal täglich nach einer fettreichen Mahlzeit. Andere Parameter, wie t_{\max} und Plasmahalbwertszeit, veränderten sich nicht. Nach einer wiederholten Gabe von Ketocanazol über 8 Tage mit einer Dosis von 400 mg pro Tag kam es bei Einnahme von 10 mg Alfuzosin einmal täglich nach einer Mahlzeit zu einem Anstieg von C_{\max} und AUC um das 2,3- bzw. 3,0-Fache (siehe Abschnitt 5.2).

Die Verabreichung von Allgemeinanästhetika bei Patienten, die mit Alfuzosin behandelt werden, kann zu starken Blutdruckschwankungen führen.

Es wird empfohlen, dass UroXatral 24 Stunden vor einer Operation abgesetzt wird.

Bei gesunden Probanden wurden keine pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Alfuzosin und den folgenden Wirkstoffen beobachtet: Warfarin, Digoxin, Hydrochlorothiazid und Atenolol.

4.6 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 Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Unerwünschte Wirkungen wie Schwindel, Benommenheit und Schwächegefühl können, insbesondere zu Behandlungsbeginn, auftreten. Dies muss bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen sowie bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachtet werden. Dies gilt insbesondere im Zusammenhang mit Alkoholkonsum.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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).

Siehe Tabelle

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 Kopftiefe gebracht und hospitalisiert werden. Die übliche Behandlung der Hypotension sollte eingeleitet werden.

Im Falle einer signifikanten Hypotonie kann eine angemessene Behandlung die Gabe eines Vasokonstriktors sein, der direkt auf die vaskuläre Muskulatur wirkt.

Alfuzosin ist aufgrund der starken Proteinbindung nicht dialysierbar.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Herzerkrankungen		Tachykardie, Palpitationen	erstmaliges Auftreten, Verschlechterung oder Wiederauftreten einer Angina Pectoris bei Patienten mit vorbestehender koronarerarterieller Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4)	Vorhofflimmern
Augenerkrankungen		gestörtes Sehvermögen		intraoperatives Floppy-iris-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Unwohlsein	Ödeme, Brustschmerzen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, Mundtrockenheit			Erbrechen
Erkrankungen der Leber und Galle				Leberzellschädigungen, cholestatische Leberfunktionsstörung
Erkrankungen des Nervensystems	Ohnmachtsgefühl, Schwindel/Benommenheit, Vertigo, Kopfschmerzen	Schläfrigkeit, Synkopen		zerebrale Ischämien bei Patienten mit zerebrovaskulären Störungen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Priapismus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus	Urtikaria, Angioödem	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz		
Gefäßerkrankungen	orthostatische Hypotonie	Hitzewallung		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie, Neutropenie

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-Adrenorezeptorantagonisten, ATC-Code: G04CA01.

Alfuzosin ist ein oral wirksames Chinazolin-derivat.

Alfuzosin ist ein selektiver peripher wirkender Antagonist der postsynaptischen Alpha-1-Adrenorezeptoren.

Pharmakologische *In-vitro*-Studien haben die Selektivität von Alfuzosin für Alpha-1-Adrenorezeptoren der Prostata, des Blasengrundes und der Urethra belegt.

Das klinische Bild der benignen Prostatahyperplasie ist durch die infravesikale Obstruktion aufgrund von anatomischen (statischen) und funktionellen (dynamischen) Faktoren gekennzeichnet. Die funktionelle Komponente beruht auf der Muskelspannung der glatten Muskulatur der Prostata, die von Alpha-1-Adrenorezeptoren vermittelt wird. Die Aktivierung der Alpha-1-Adrenorezeptoren stimuliert die Kontraktion der glatten Muskulatur und erhöht dabei den Tonus der Prostata, der prostatistischen Kapsel, des Harnleiters und des Blasengrundes und führt somit zu einer Erhöhung des Widerstands beim Harnabfluss. Dies wiederum resultiert in einer Obstruktion des Harnabflusses und führt möglicherweise zu einer sekundären Blaseninstabilität.

Die Alphablockade wirkt direkt an der glatten Prostatamuskulatur und führt damit zu einer Verringerung der infravesikalen Obstruktion.

In-vivo-Studien bei Versuchstieren zeigten, dass Alfuzosin den Urethraverschlussdruck und somit den Miktionswiderstand reduziert. Alfuzosin hemmt den Tonus der Muskulatur der Urethra stärker als den der Gefäßmuskulatur. Die Substanz zeigt funktionelle Uroselektivität in wachen normotensiven Ratten durch Senkung des Urethradrucks bei Dosierungen, die den Blutdruck nicht beeinflussen.

Beim Menschen verbessert Alfuzosin die Miktionsparameter durch Reduzierung des Urethratonus und des Blasenauflasswiderstandes und es erleichtert die Blasenentleerung.

In placebokontrollierten Studien bei BPH-Patienten

- steigerte Alfuzosin signifikant die maximale Harnflussrate (Q_{\max}) bei Patienten mit einer Q_{\max} von bis zu 15 ml/s um durchschnittlich 30 %. Diese Verbesserung ist bereits nach der ersten Gabe des Medikaments zu beobachten.
- reduzierte Alfuzosin signifikant den Detrusordruck und erhöhte das Blasenvolumen, was starken Harndrang hervorruft.
- verringerte Alfuzosin signifikant das Restharnvolumen.

Diese positiven urodynamischen Wirkungen führen zu einer Verbesserung der Symptomatik seitens des unteren Harntraktes (LUTS = lower urinary tract symptoms) im Sinne einer Verringerung sowohl der irritativen als auch der obstruktiven Symptome.

Alfuzosin kann zu einem geringgradigen antihypertensiven Effekt führen.

Bei mit Alfuzosin behandelten Patienten ist eine geringere Häufigkeit eines akuten Harnverhaltes beobachtet worden als bei unbehandelten Patienten.

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

Resorption und Verteilung

Die maximale Plasmakonzentration wird nach ein bis zwei Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung von Alfuzosin beträgt ca. 90 %. Das pharmakokinetische Profil wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

Biotransformation

Alfuzosin wird in der Leber hauptsächlich durch das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert (siehe Abschnitt 4.5). Die wiederholte Gabe des CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol über 7 Tage mit einer Dosis von 200 mg pro Tag führte zu einem 2,1-fachen Anstieg von C_{\max} und einer 2,5-fach gesteigerten Exposition bei einer Gabe von Alfuzosin 10 mg einmal täglich nach einer fettreichen Mahlzeit. Andere Parameter, wie t_{\max} und Plasmahalbwertszeit, veränderten sich nicht. Nach einer wiederholten Gabe von Ketoconazol über 8 Tage mit einer Dosis von 400 mg pro Tag kam es bei Einnahme von 10 mg Alfuzosin einmal täglich nach einer Mahlzeit zu einem Anstieg von C_{\max} und AUC um das 2,3- bzw. 3,0-Fache.

Elimination

Alfuzosin unterliegt einem umfassenden Metabolismus in der Leber, nur 11 % des Wirkstoffs werden unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Die Mehrzahl der (inaktiven) Metaboliten von Alfuzosin wird über den Stuhl (75 bis 91 %) ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt bei vier bis sechs Stunden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Niereninsuffizienz sind, unabhängig von einer Dialysebehandlung, das Verteilungsvolumen und die Clearance von Alfuzosin erhöht aufgrund eines Anstiegs des freien Alfuzosin-Anteils.

Chronische Herzinsuffizienz

Das pharmakokinetische Profil von Alfuzosin wird nicht durch chronische Herzinsuffizienz beeinträchtigt.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 75 Jahre ist die Resorption schneller und die maximalen Plasma-

konzentrationen liegen hier höher. Die Bioverfügbarkeit kann erhöht sein. Bei einigen Patienten ist das Verteilungsvolumen reduziert. Die Eliminationshalbwertszeit bleibt unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alfuzosin zeigt weder kanzerogene noch mutagene Effekte, in reproduktionstoxikologischen Studien konnten ebenfalls keine Effekte beobachtet werden.

Präklinische Studien an Ratten und Hunden zeigten eine allgemein gute Verträglichkeit bei sowohl kurzer als auch Langzeitanwendung. Die verabreichten Dosen lagen hierbei weit über der am Menschen applizierten Dosis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kernträgerstoffe:

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon K 30, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A).

Überzug:

Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 100 Filmtabletten in PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

18111.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.10.1994/10.08.2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

* 0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min
(Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt