



Alfuzosin-dura® 10 mg Retardtabletten

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Alfuzosin-dura® 10 mg Retardtabletten

Wirkstoff: Alfuzosinhydrochlorid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält
10 mg Alfuzosinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile: 1 Retardtablette enthält 8 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Weiß, runde Tabletten mit abgeschrägten Kanten ohne Filmüberzug.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtablette ist unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Erwachsene

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

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

1 Retardtablette 10 mg einmal täglich, wenn eine niedrigere Anfangsdosis von Alfuzosinhydrochlorid gut vertragen wird und eine stärkere Wirkung notwendig ist. Die erste Tablette sollte vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Retardtablette 10 mg sollte jeden Tag unmittelbar nach der gleichen Mahlzeit eingenommen werden.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Leichte bis mäßige Niereninsuffizienz: Wenn eine niedrigere Dosis nicht ausreichend ist, kann die Dosis entsprechend der klinischen Wirkung auf 1 Retardtablette 10 mg täglich angepasst werden. Die erste Tablette sollte vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Schwere Niereninsuffizienz:

Alfuzosin-dura 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz:

Alfuzosin-dura 10 mg als Retardtablette mit 10 mg Alfuzosinhydrochlorid ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz kontraindiziert. Nach sorgfältiger medizinischer Abwägung kann die Gabe eines Präparates mit einem

niedrigeren Gehalt an Alfuzosinhydrochlorid erwogen werden, entsprechend den Dosierungsanweisungen für diese besondere Patientengruppe.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alfuzosin-dura 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.

Alfuzosin sollte Patienten, die mit Antihypertonika 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. In diesen Fällen sollte sich der Patient hinlegen, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. 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.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, bei denen es in der Vergangenheit nach der Anwendung eines anderen α_1 -Rezeptorblockers zu einer ausgeprägten Hypotonie kam.

Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber anderen α_1 -Rezeptorblockern sollte die Behandlung mit Alfuzosin einschleichend erfolgen.

Wie bei allen α_1 -Rezeptorblockern sollte Alfuzosin bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Koronarpatienten sollte die Behandlung der Koronarinsuffizienz fortgesetzt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die gleichzeitige Anwendung von Nitraten und Alfuzosin das Hypotonierisiko verstärken kann. Bei Wiederauftreten oder Verschlechterung der Angina pectoris ist Alfuzosin abzusetzen.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Tabletten im Ganzen einzunehmen. Andere Arten der Einnahme, z. B. nach Zerstoßen, Zermahlen oder Zerkauen der Tablette, sind zu vermeiden. Bei einer falschen Einnahme kann es zu einer unerwünschten Freisetzung und Aufnahme des Wirkstoffs und so verstärkt zu frühen Nebenwirkungen kommen.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder bis kurz vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat während der Katarakt-Operation das so genannte „Intra-operative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syn-

droms der engen Pupille) auf. Da auch bei Anwendung anderer α -Blocker vereinzelt das Auftreten eines IFIS gemeldet wurde, kann ein Gruppeneffekt nicht ausgeschlossen werden. IFIS kann zu einer Verstärkung der für die Katarakt-Operation typischen Komplikationen führen, deshalb sollte der Augenarzt über die gleichzeitige oder frühere Einnahme von α -Blockern, wie z. B. *Alfuzosin-dura 10 mg*, informiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Alfuzosin-dura 10 mg* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen:

α_1 -Rezeptorblocker (siehe Abschnitt 4.3).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist:

- potente CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol und Ritonavir erhöhen die Blutspiegel von Alfuzosin,
- Antihypertonika (siehe Abschnitt 4.4),
- Nitrate.

Die gleichzeitige Anwendung von Antihypertonika oder Nitraten erhöht das Hypotonierisiko.

Siehe auch Abschnitt 4.4.

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 Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des Anwendungsgebietes trifft dieser Abschnitt nicht zu.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen 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. Im Folgenden sind die unerwünschten Reaktionen, deren Zusammenhang mit der Behandlung als zumindest möglich eingestuft wurde, nach Organklassensystem sowie absoluter Häufig-

Alfuzosin-dura[®] 10 mg Retardtabletten



keit aufgelistet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
 Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
 Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
 Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
 Sehr selten (< 1/10.000)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Müdigkeit/Schwindel, Kopfschmerzen, Vertigo.
 Gelegentlich: Benommenheit.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostatische Hypotonie (zu Beginn der Behandlung, vor allem bei einer zu hohen Dosis oder wenn die Behandlung nach einer kurzen Unterbrechung wieder aufgenommen wird).
 Gelegentlich: Tachykardie, Synkope (vor allem zu Beginn der Behandlung), Palpitationen.
 Sehr selten: Verschlechterung oder Wiederauftreten einer Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Durchfall, Mundtrockenheit.
 Gelegentlich: Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatotoxizität.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag (Urtikaria, Exantheme), Pruritus.
 Sehr selten: Angioödem.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harninkontinenz.
 Sehr selten: Einzelfälle von Priapismus wurden gemeldet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Unwohlsein.
 Gelegentlich: Ödeme, Gesichtsrötung (Flush), Brustschmerz.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient in ein Krankenhaus überwiesen werden und die übliche Behandlung der Hypotonie sollte eingeleitet werden. Das geeignete Antidot ist ein Vasokonstriktor wie Noradrenalin, das direkt auf die glatte Gefäßmuskulatur wirkt.

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 Alpha₁-Rezeptoren.

In vitro-Studien bestätigten, dass Alfuzosin selektiv an die in der Prostata, dem Trigonum vesicae und der prostatistischen Harnröhre gelegenen Alpha₁-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 Muskeltonus 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.

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 × h/ml (postprandial) und die t_{max} bei 6,69 h (postprandial). Im steady state (postprandial) betrug die mittlere AUC über das Dosierungsintervall (AUC_t) 145 ng × 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. 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.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 75 Jahre) wird Alfuzosin nach oraler Gabe rascher resorbiert und die Werte für die AUC sind höher als bei jüngeren Patienten. Der Anstieg der Plasmakonzentration ist möglicherweise auf einen verminderten Metabolismus bei älteren Menschen zurückzuführen. Die orale Bioverfügbarkeit ist bei älteren Patienten etwas höher als bei jüngeren Menschen. Die Eliminationshalbwertszeit bleibt unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Sonstige Bestandteile

Lactose-Monohydrat; Hypromellose; Povidon K25; Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Monate

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.



Alfuzosin-dura[®] 10 mg Retardtabletten

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blister.

30 **N1**, 50 **N2** und 100 **N3** Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt
Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471
Email: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. Zulassungsnummer

64590.01.00

9. Datum der Zulassung

10. Mai 2006

10. Stand der Information

Januar 2008

11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

~~Rote Liste Service GmbH~~

FachInfo-Service

~~Postfach 11 01 71~~

~~10831 Berlin~~

Zusätzliche Angaben der Firma Mylan dura GmbH zur Bioverfügbarkeit von Alfuzosin-dura® 10 mg Retardtabletten

Bioverfügbarkeit

Alfuzosin-dura 10 mg Retardtabletten

Eine im Jahr 2002 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 48 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Alfuzosin nach Einmalgabe (postprandial)
siehe Abb. 1:

	Alfuzosin-dura 10 mg Retardtabletten	Referenzpräparat
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$): $ng \times h/ml$	126,9 ± 47,1	141,2 ± 45,6
Maximale Plasmakonzentration (c_{max}): ng/ml	7,7 ± 37,8	7,9 ± 35,7
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}): h	7 ± 2,0	7 ± 3,1

Angabe der Werte als geometrisches Mittel und CV [%], für t_{max} sind Median und Standardabweichung angegeben

Alfuzosin im steady state (Tag 7, postprandial)
siehe Abb. 2:

	Alfuzosin-dura 10 mg Retardtabletten	Referenzpräparat
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-7}): $ng \times h/ml$	144,9 ± 38,3	151,8 ± 30,6
Maximale Plasmakonzentration (c_{max}): ng/ml	10,63 ± 32,0	10,70 ± 24,4
Minimale Plasmakonzentration (c_{min}): ng/ml	3,24 ± 59,8	3,35 ± 62,4
PTF: %	3,28 ± 43,7	3,20 ± 53,4
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}): h	6 ± 2,0	7 ± 2,4

Angabe der Werte als geometrisches Mittel und CV [%], für t_{max} sind Median und Standardabweichung angegeben

Abb. 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe (Median) im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (Einmalgabe, postprandial):

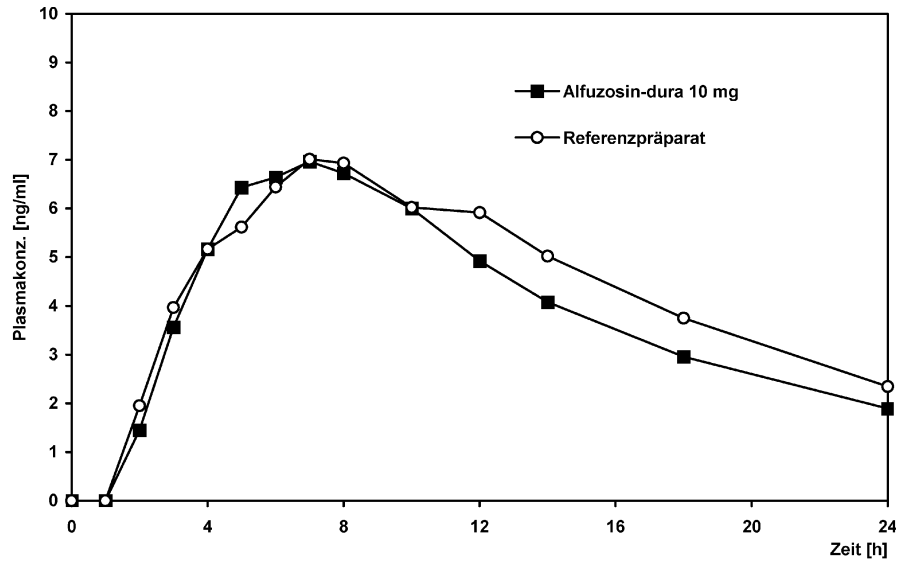


Abb. 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe (Median) im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (Mehrfachgabe postprandial):

