

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Alfuzosin AL 10 mg Retardtabletten  
Alfuzosinhydrochlorid 10 mg pro Retardtablette

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Retardtablette enthält: 10 mg Alfuzosinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 8,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Retardtablette  
Runde, weiße, an den Kanten abgeschrägte, nicht überzogene Retardtablette.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der funktionellen Symptome der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung  
Dosierung**

Die Retardtabletten sollen mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

Die Retardtabletten dürfen weder gekaut, geteilt oder in irgendeiner Weise zerkleinert werden, da dieses zu einer ungünstigen Freisetzung und Resorption des Wirkstoffes und somit möglicherweise frühzeitig zu Nebenwirkungen führen kann.

Die Dosis beträgt 1-mal täglich 1 Retardtablette Alfuzosin AL 10 mg nach einer Mahlzeit.

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.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von anderen Alpha1-Rezeptorenblockern (siehe Abschnitt 4.5).
- Leberinsuffizienz.
- Kombination mit Dopamin-Rezeptoragonisten (z.B. bestimmte Antiparkinsonmittel, siehe Abschnitt 4.5).

**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 Kopftiefe 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 nach Dosisanpassung fortgesetzt werden.

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 bei Patienten mit einer bekannten symptomatischen orthostatischen Hypotonie mit Vorsicht verabreicht werden.

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

Alfuzosin AL sollte Patienten mit bekannter ausgeprägter hypotensiver Reaktion auf andere Alpha1-Rezeptorenblocker mit Vorsicht verabreicht werden.

Wie bei allen Alpha1-Rezeptoren-Blockern üblich, sollte Alfuzosin bei Patienten mit den folgenden akuten Herzbeschwerden vorsichtig eingesetzt werden, z.B. bei

- Lungenödem durch Aorten- oder Mitralklappenstenose.
- akute Herzinsuffizienz.
- 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 Verschlimmerung der Angina pectoris sollte Alfuzosin AL jedoch abgesetzt werden.

Patienten mit kongenitaler QTc-Verlängerung, bekannter erworbener QTc-Verlängerung oder unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sollten vor und während der Behandlung mit Alfuzosin überwacht werden.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Alpha,-Rezeptorenblockern behandelt wurden, trat das sogenannte „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) während Katarakt-Operationen auf. Auch wenn das Risiko für dieses Ereignis mit Alfuzosin offenbar sehr niedrig ist, sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte vor einer Kataraktoperation darüber informiert werden, ob die Patienten aktuell Alpha1-Blocker anwenden oder diese früher erhielten, da ein IFIS zu erhöhten Komplikationen während der Operation führen kann.

Die Patienten sollten angehalten werden, die Tabletten im Ganzen und unzerteilt einzunehmen. Jede andere Art der Verabreichung wie Zerdrücken, Kauen, Zerstoßen oder Pulverisieren ist zu unterlassen. Dies kann zu unangemessener Freisetzung und Resorption des Wirkstoffes und daher zu möglichen frühen Nebenwirkungen führen.

Bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die gleichzeitig eine Obstruktion der oberen Harnwege, einen chronischen Harnwegsinfekt oder Blasensteine aufweisen, sollte Alfuzosin AL, wie andere Alpha1-Rezeptorenblocker auch, nicht angewendet werden.

Bei Patienten mit einer Überlaufinkontinenz, Anurie oder fortgeschrittenem Nierenversagen auf Grund einer Blasenhalsostruktion sollte Alfuzosin AL nicht angewendet werden.

Da für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min) keine klinischen Daten zur Sicherheit vorliegen, sollte Alfuzosin AL bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Nur eine vorsichtige Anwendung wird bei älteren Patienten über 65 Jahre empfohlen.

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Alfuzosin AL nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Kontraindizierte Kombinationen:

- Alpha1-Rezeptorenblocker,
- Dopamin-Rezeptoragonisten (siehe Abschnitt 4.3).

Zu berücksichtigende Kombinationen:

- Antihypertensiva (siehe Abschnitt 4.4),
- Nitrate (siehe Abschnitt 4.4),
- starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z.B. Itraconazol, Ketoconazol und Ritonavir), da die Alfuzosin-Blutspiegel erhöht werden können.

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<sub>max</sub> und einer 2,5-fach gesteigerten Exposition bei einer Gabe von Alfuzosin 10 mg einmal täglich nach einer fettreichen Mahlzeit. Andere Parameter, wie t<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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

Alfuzosin AL 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Auf Grund 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 beim Arbeiten ohne sicheren Halt beachtet werden. Dies gilt insbesondere im Zusammenhang mit Alkoholkonsum.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 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](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.*

**4.9 Überdosierung**

Bei einer Überdosierung sollte der Patient in Kopflagerung gebracht werden und hospitalisiert werden. Die übliche Behandlung der Hypotonie sollte eingeleitet werden. Andere unterstützende Maßnahmen sind in Einzelfällen angezeigt, wie die vorsichtige Gabe eines Volumenexpanders. Bei einer erheblichen Hypotonie kann als geeignete Behandlungsmaßnahme ein Vasokonstriktor verabreicht werden, der direkt an der Gefäßmuskulatur wirkt. Die Gabe von Aktivkohle sollte in Erwägung gezogen werden. Alfuzosin ist auf Grund der starken Proteinbindung nicht dialysierbar.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei benigner Prostatahyperplasie, Alpha<sub>1</sub>-Adrenorezeptor-Antagonisten.  
ATC-Code: G04CA01

Alfuzosin ist ein oral wirksames Chinazolin-Derivat.

Alfuzosin ist ein selektiver peripher wirkender Antagonist der postsynaptischen Alpha<sub>1</sub>-Adrenorezeptoren.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Herzerkrankungen		Tachykardie, Palpitationen	erstmaliges Auftreten, Verschlechterung oder Wiederauftreten einer Angina pectoris bei Patienten mit vorbestehender koronararterieller Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4).	Vorhofflimmern.
Augenerkrankungen		gestörtes Sehvermögen.		Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie.	Ödem, Brustschmerzen, Hitzewallungen, Unwohlsein.		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö, Mundtrockenheit.			Erbrechen.
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberzellschädigungen, cholestatische Leberfunktionsstörungen.
Erkrankungen des Nervensystems	Ohnmachtsgefühl/Schwindel, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Schwächezustand, Benommenheit, Unwohlsein.	Vertigo Synkope, Schläfrigkeit.		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	Hypotonie (orthostatische).	Flush.		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie, Neutropenie.

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

Das klinische Bild der benignen Prostatahyperplasie ist durch die infravesikale Obstruktion auf Grund von anatomischen (statischen) und funktionellen (dynamischen) Faktoren gekennzeichnet. Die funktionelle Komponente beruht auf der Muskelspannung der glatten Muskulatur der Prostata, die von Alpha<sub>1</sub>-Adrenorezeptoren vermittelt wird. Die Aktivierung der Alpha<sub>1</sub>-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 Alpha-Blockade 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 zeigte funktionelle Uroselektivität bei wachen normotensiven Ratten durch Senkung des Urethraldruckes 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 könnte 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]  $\geq 40$  cm H<sub>2</sub>O), 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

**Freisetzung, Resorption und Verteilung**  
Formulierung mit retardierter Wirkstofffreisetzung.

Alfuzosin wird gut resorbiert. Die relative Bioverfügbarkeit liegt im Durchschnitt bei 104,40% im Vergleich zu der schnell freisetzung Formulierungen (2,5 mg dreimal täglich) bei gesunden Probanden mittleren Alters und die maximale Plasmakonzentration wird 9 Stunden nach der Einnahme erreicht gegenüber einer maximalen Plasmakonzentration nach 1 Stunde bei der schnell freisetzung Formulierungen.

Studien haben gezeigt, dass ein konstantes pharmakokinetisches Profil erreicht wird, wenn das Präparat nach einer Mahlzeit eingenommen wird.

In diesem Fall liegen die Mittelwerte für  $C_{max}$  und  $C_{trough}$  bei 13,6 (SD = 5,6) bzw. 3,2 (SD = 1,6) ng/ml. Die mittlere  $AUC_{0-24}$  beträgt 194 (SD = 75) ng · h/ml. Ein Plateau des Plasmaspiegels mit einer Konzentration von über 8,1 ng/ml ( $C_{av}$ ) wurde über 11 Stunden (3 bis 14 Stunden p.a.) beobachtet.

Die Plasmaproteinbindung von Alfuzosin beträgt ca. 90%.

#### **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 Alfuzosin werden unverändert mit dem Harn ausgeschieden.

Die Mehrzahl der (pharmakodynamisch aktiven) Metaboliten von Alfuzosin werden über den Stuhl (75–91%) ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt bei 9,1 Stunden.

Bei Patienten über 75 Jahren verläuft die Resorption schneller. Die Plasmakonzentrationen liegen hier höher. Die Bioverfügbarkeit kann erhöht oder auch erniedrigt sein. Die Eliminationshalbwertszeit bleibt unverändert.

#### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörung sind  $C_{max}$

und AUC im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Nierenfunktion mäßig erhöht, ohne dass es zu einer Änderung der Eliminationshalbwertszeit kommt.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind  $C_{max}$  und AUC in gleichem Ausmaß erhöht, die Eliminationshalbwertszeit ist ebenfalls leicht erhöht (zu schwerer Nierenfunktionsstörung – siehe Abschnitt 4.4). Selbst eine höhergradige chronische Niereninsuffizienz (mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 40 ml/min) wird durch Alfuzosin nicht verschlechtert.

Bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit. Es wurde eine 2-fache Erhöhung der  $C_{max}$ -Werte und eine 3-fache Erhöhung der AUC beobachtet. Die Bioverfügbarkeit ist im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht.

#### **Chronische Herzinsuffizienz**

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

## 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

Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Povidon K 25.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Retardtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333/9651-0  
Telefax: 07333/9651-6004  
info@aliud.de

## 8. Zulassungsnummer

57065.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

23.02.2006/27.10.2014

**10. Stand der Information**

September 2014

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin