

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DALFAZ UNO, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg alfuzosyny chlorowodoru (*Alfuzosini hydrochloridum*) oraz substancje pomocnicze, w tym olej rycynowy uwodorniony.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń czynnościowych spowodowanych łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, w przypadku gdy leczenie chirurgiczne zostało odroczone.

Leczenie wspomagające u pacjentów z założonym cewnikiem z powodu ostrego zatrzymania moczu spowodowanego łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka wynosi 10 mg na dobę (1 tabletki), stosowana zaraz po wieczornym posiłku.

Leczenie wspomagające u pacjentów z założonym cewnikiem z powodu ostrego zatrzymania moczu spowodowanego łagodnym rozrostem gruczołu krokowego:

Zalecana dawka wynosi 10 mg na dobę (1 tabletki), po posiłku, stosowana od pierwszego dnia założenia cewnika.

Leczenie należy kontynuować przez trzy do czterech dni tj. 2 do 3 dni w czasie, gdy pacjent ma założony cewnik i 1 dzień po usunięciu cewnika.

Tabletki należy połykać w całości (nie rozgryzać, nie kruszyć, nie żuć, nie mielić).

U osób w podeszłym wieku oraz u osób z niewydolnością nerek o umiarkowanym nasileniu nie jest konieczne zmniejszenie dawki.

Dzieci i młodzież:

Nie wykazano skuteczności działania alfuzosyny u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 16 lat (patrz punkt 5.1.). Stosowanie alfuzosyny u dzieci i młodzieży nie jest wskazane.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na alfuzosynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- niewydolność wątroby,

- jednoczesne stosowanie innych leków blokujących receptory α_1 -adrenergiczne.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność w następujących przypadkach:

- u pacjentów, u których wystąpiła wyraźna odpowiedź hypotensyjna na leki blokujące receptory α_1 -adrenergiczne;
- u pacjentów z objawowym niedociśnieniem ortostatycznym;
- u pacjentów otrzymujących leki obniżające ciśnienie tętnicze lub azotany;
- u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

U niektórych pacjentów otrzymujących leki obniżające ciśnienie tętnicze, kilka godzin po podaniu leku mogą wystąpić bezobjawowe lub objawowe ortostatyczne spadki ciśnienia krwi (zawroty głowy, osłabienie, poty). W takich przypadkach pacjent powinien się położyć i poczekać aż objawy zupełnie ustąpią. Objawy te są przeważnie przemijające, występują na początku leczenia i nie zawsze z ich powodu należy odstawić lek. W badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki wyraźnego spadku ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka (jak np. współwystępujące choroby serca i (lub) jednoczesne stosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze). Ryzyko wystąpienia niedociśnienia i powiązanych działań niepożądanych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku.

Należy uprzedzić pacjenta o możliwości wystąpienia tego rodzaju objawów. Zalecana jest częsta kontrola ciśnienia krwi.

U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca należy równocześnie kontynuować leczenie choroby niedokrwiennej serca. W przypadku zaostrzenia objawów choroby wieńcowej alfuzosynę należy odstawić.

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących receptory α_1 -adrenergiczne, należy zachować ostrożność podczas stosowania alfuzosyny u pacjentów z ostrą niewydolnością serca.

Pacjenci z wrodzonym wydłużeniem odstępu QTc, u których w przeszłości występowało wydłużenie odstępu QTc lub którzy przyjmują leki, o których wiadomo, że wydłużają odstę QTc powinni zostać poddani ocenie przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie stosowania alfuzosyny.

Należy unikać jednoczesnego stosowania alfuzosyny i silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak: itraconazol, ketokonazol, inhibitory proteazy, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (patrz punkt 4.5). Alfuzosyna nie powinna być jednocześnie stosowana z inhibitorami CYP3A4, o których wiadomo, że wydłużają odstę QTc (np. itraconazol i klarytromycyna) i zaleca się czasowe przerwanie leczenia alfuzosyną jeśli leczenie takim produktem leczniczym zostało rozpoczęte.

Podobnie jak inne leki blokujące receptory α_1 -adrenergiczne, alfuzosyna może powodować priapizm (trwały, bolesny wzwód prącia bez związku z aktywnością seksualną). Ponieważ stan ten może prowadzić do trwałej impotencji jeśli nie jest odpowiednio leczony, pacjenci powinni być poinformowani o jego powadze (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów, leczonych lekami blokującymi receptory α_1 -adrenergiczne obecnie lub w przeszłości, podczas operowania zaćmy zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS, ang. intraoperative floppy iris syndrome - rodzaj zespołu małej źrenicy).

Chociaż ryzyko wystąpienia tego zespołu w przypadku stosowania alfuzosyny jest bardzo niskie, należy poinformować lekarza okulistę przed planowaną operacją zaćmy, że pacjent jest lub był leczony lekami blokującymi receptory α_1 -adrenergiczne, ponieważ IFIS może powodować zwiększenie występowania powikłań podczas zabiegu.

Lekarze okuliści powinni być przygotowani na możliwość zmiany techniki operacyjnej.

Brak jest danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min.), alfuzosyna 10 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie powinna być stosowana w tej grupie pacjentów.

Należy poinformować pacjenta, że tabletki należy połykać w całości (nie rozgryzać, nie kruszyć, nie żuć, nie mielić), w przeciwnym razie może dojść do nieodpowiedniego uwolnienia substancji czynnej i niewłaściwego wchłonięcia leku, co może wywołać wczesne działania niepożądane.

Olej rycynowy wchodzący w skład leku może powodować niestrawność i biegunkę.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania z udziałem zdrowych ochotników wykazały brak interakcji alfuzosyny z następującymi lekami:

- warfaryną, digoksyną, hydrochlorotiazidem i atenololem.

Przeciwwskazane jest stosowanie leku jednocześnie z:

- innymi lekami blokującymi receptory α_1 -adrenergiczne (patrz punkt 4.3.).

Nie zaleca się stosowania leku jednocześnie z:

- silnymi inhibitorami CYP3A4 takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, inhibitory proteazy, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon ze względu na zwiększenie stężenia alfuzosyny we krwi (patrz punkt 4.4).

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie z:

- lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4.),
- anestetykami stosowanymi do znieczulenia ogólnego: podanie tych leków pacjentowi leczonemu alfuzosyną może spowodować znaczny spadek ciśnienia tętniczego. Lek należy odstawić na 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym,
- azotanami (patrz punkt 4.4.).

Patrz również pkt. 4.4.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

Lek nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Objawy takie jak zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego) oraz osłabienie mogą wystąpić na początku leczenia. Należy poinformować pacjenta o możliwości ich wystąpienia podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Klasyfikacja częstości występowania działań niepożądanych:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: uczucie omdlenia, zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często: omdlenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: trombocytopenia, neutropenia

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia

Bardzo rzadko: dławica piersiowa u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wieńcową (patrz punkt 4.4.)

Częstość nieznana: migotanie przedsionków

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4.)

Zaburzenia układu oddechowego

Niezbyt często: nieżyt nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, bóle brzucha

Niezbyt często: biegunka

Niezbyt często: wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: uszkodzenie komórek wątroby, cholestatyczna choroba wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd

Bardzo rzadko: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia ogólne

Często: osłabienie

Niezbyt często: obrzęki, ból w klatce piersiowej

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: priapizm.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4), uderzenia gorąca

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy przewieźć do szpitala.

Postępowanie: pacjent powinien leżeć, a w przypadku wystąpienia spadków ciśnienia krwi należy kontrolować czynność układu krążenia i jeśli konieczne podać leki obkurczające naczynia krwionośne. Alfuzosyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza i trudno usunąć ją z organizmu za pomocą dializy.

Mozna przeprowadzić płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, antagoniści receptora α -adrenergicznego

kod ATC: G 04 CA 01

Alfuzosyna jest pochodną chinazoliny, aktywną po podaniu doustnym. Jest selektywnym antagonistą obwodowych postsynaptycznych receptorów α_1 -adrenergicznych zlokalizowanych w gruczole krokowym, podstawie pęcherza moczowego oraz w części sterczowej cewki moczowej.

Hamowanie receptorów α zmniejsza przeszkodę podpęcherzową poprzez bezpośrednie rozkurczające działanie na mięśnie gładkie gruczołu krokowego. Badania *in vivo* przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że alfuzosyna zmniejsza ciśnienie wewnątrzcewkowe, przez co zmniejsza opór przepływu moczu podczas mikcji.

Badania przeprowadzone u szczurów wykazały, że alfuzosyna silniej działa na mięśnie gładkie cewki moczowej niż na mięśniówkę naczyń krwionośnych, w wyniku tego zmniejszenie napięcia cewki moczowej występuje podczas stosowania dawek wywierających niewielki wpływ na ciśnienie tętnicze.

Stosowanie alfuzosyny zmniejsza objawy ze strony dolnego odcinka dróg moczowych tj. uczucie wypełnienia pęcherza i trudności w oddawaniu moczu.

Skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa alfuzosyny, w tym również u pacjentów w podeszłym wieku i z nadciśnieniem, potwierdza uroselektywne działanie alfuzosyny.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego stwierdzono, że:

- alfuzosyna znacząco zwiększa przepływ moczu, średnio o 30 % u pacjentów z przepływem moczu ≤ 15 ml/s. Poprawa ta była obserwowana po pierwszej dawce leku.
- znacząco zmniejsza napięcie wypieracza i zwiększa objętość moczu, która powoduje potrzebę oddania moczu.
- znacząco zmniejsza objętość zalegającą moczu w pęcherzu moczowym po oddaniu moczu.

Dodatkowo wykazano, że skuteczność działania alfuzosyny 10 mg podawanej raz na dobę na natężenie maksymalnego przepływu moczu i ograniczone działanie na ciśnienie tętnicze krwi jest związane z profilem farmakokinetycznym leku. Ponadto działanie na natężenie maksymalnego przepływu moczu utrzymuje się do 24 godzin po podaniu leku.

Urodynamiczne działanie alfuzosyny na drogi moczowe prowadzi do złagodzenia objawów ze strony dolnego odcinka dróg moczowych takich jak: uczucie wypełnienia pęcherza i trudności w oddawaniu moczu.

Zaobserwowano, że ostre zatrzymanie moczu (AUR) występowało rzadziej u pacjentów leczonych alfuzosyną w stosunku do pacjentów nie stosujących alfuzosyny.

Dodatkowo alfuzosyna znacząco zwiększa, w porównaniu z placebo, odsetek pacjentów, u których

w czasie pierwszego epizodu ostrego zatrzymania moczu w przebiegu BPH wystąpił spontaniczny powrót oddawania moczu po usunięciu cewnika.

Alfuzosyna redukuje też potrzebę leczenia chirurgicznego z powodu nawrotu ostrego zatrzymania moczu (AUR) w okresie od 3 do 6 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Lek Dalfaz Uno nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Nie wykazano skuteczności działania chlorowodoru alfuzosyny w dwóch badaniach przeprowadzonych na 197 pacjentach w wieku od 2 do 16 lat z podwyższonym ciśnieniem wyciekania moczu podczas skurczu wypieracza ($LPP \geq 40$ cm H₂O) pochodzenia neurologicznego.

Pacjenci otrzymywali chlorowodorek alfuzosyny w dawce 0,1 mg/kg/dobę lub 0,2 mg/kg/dobę w postaci umożliwiającej dawkowanie u dzieci.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Alfuzosyna wiąże się w 90% z białkami osocza. Alfuzosyna jest metabolizowana w wątrobie; z moczem wydalane jest 11% niezmienionego leku.

Większość metabolitów (które są nieaktywne) jest wydalanych z kałem (75 do 90%).

CYP3A4 jest głównym izoenzymem wątrobowym biorącym udział w metabolizmie alfuzosyny.

Ketokonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4. Wielokrotne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg na dobę przez 7 dni powodowało 2,11-krotne zwiększenie C_{max} i 2,46-krotne zwiększenie AUC_{last} alfuzosyny 10 mg podawanej po posiłku. Inne parametry takie jak: t_{max} i $t_{1/2}$ pozostały nie zmienione. Po wielokrotnym podawaniu ketokonazolu w dawce 400 mg na dobę przez 8 dni obserwowano dla alfuzosyny 2,3-krotne zwiększenie C_{max} oraz odpowiednio 3,2 i 3-krotne zwiększenie AUC_{last} i AUC (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, okres półtrwania jest przedłużony. Obserwuje się dwukrotny wzrost średniego stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (C_{max}) i trzykrotny wzrost AUC. Biodostępność u takich pacjentów jest zwiększona w porównaniu do zdrowych ochotników.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

U zdrowych ochotników w średnim wieku średnia wartość względnej biodostępności wynosi 104,4% po podaniu dawki 10 mg (tabletki o przedłużonym uwalnianiu), w porównaniu do biodostępności po podaniu alfuzosyny w tabletkach o bezpośrednim uwalnianiu w dawce 7,5 mg (2,5 mg 3 razy na dobę).

Maksymalne stężenie we krwi występuje po 9 godzinach od podania (dla alfuzosyny w tabletkach o bezpośrednim uwalnianiu maksymalne stężenie we krwi występuje po 1 godzinie).

Okres półtrwania wynosi 9,1 godziny.

Badania wykazały, że biodostępność alfuzosyny jest większa, kiedy lek jest podawany po posiłku (patrz pkt 4.2.).

Jeżeli lek jest podany po posiłku, to średnie stężenie maksymalne leku w surowicy krwi (C_{max}) i stężenie leku w surowicy w okresie najmniejszej aktywności leku (C_{trough}) wynoszą odpowiednio 13,6 ng/ml (odchylenie standardowe = 5,6) i 3,2 ng/ml (odchylenie standardowe = 1,6). Średnia wartość parametru farmakokinetycznego AUC_{0-24} wynosi 194 (odchylenie standardowe = 75) ng/godz/ml. Utrzymywanie się stałego stężenia w surowicy krwi obserwuje się między 3 i 14 godziną po podaniu, ze stężeniem powyżej 8,1 ng/ml (średnie stężenie w surowicy w przerwie między podaniem kolejnych dawek leku) po 11 godzinach.

Parametry farmakokinetyczne leku (C_{max} i AUC) nie ulegają zwiększeniu u pacjentów w podeszłym wieku.

Średnie wartości C_{max} i AUC ulegają umiarkowanemu zwiększeniu u pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny powyżej 30 ml/min), okres półtrwania pozostaje bez zmian, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, z klirensem kreatyniny powyżej 30 ml/min.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia u człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych:

Pierwsza warstwa tabletki:

Hypromeloza

Olej rycynowy uwodorniony

Etyloceluloza 20

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Krzemionka koloidalna uwodniona

Magnezu stearynian

Druga warstwa tabletki:

Mannitol

Hypromeloza

Powidon

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna uwodniona

Magnezu stearynian

Trzecia warstwa tabletki:

Hypromeloza

Olej rycynowy uwodorniony

Powidon

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Krzemionka koloidalna uwodniona

Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne:

Nie znane.

6.3. Okres ważności:

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania:

3 blistry Al/PVC po 10 tabletek lub 30 tabletek w pojemniku polietylenowym w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France
82, Avenue Raspail
Gentilly
94250
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8378

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwietnia 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2019