

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hytrin, 2 mg, tabletki
Hytrin, 5 mg, tabletki
Hytrin, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka Hytrin 2 mg zawiera 2 mg terazosyny (*Terazosinum*) w postaci terazosyny chlorowodoru dwuwodnego.

1 tabletka Hytrin 5 mg zawiera 5 mg terazosyny (*Terazosinum*) w postaci terazosyny chlorowodoru dwuwodnego.

1 tabletka Hytrin 10 mg zawiera 10 mg terazosyny (*Terazosinum*) w postaci terazosyny chlorowodoru dwuwodnego.


Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.


3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka


Hytrin tabletki 2 mg

Okrągłe, płaskie tabletki o ściętych krawędziach, z wytłoczonym oznakowaniem  po jednej stronie, barwy żółtej.

Hytrin tabletki 5 mg

Okrągłe, płaskie tabletki o ściętych krawędziach, z wytłoczonym oznakowaniem  po jednej stronie, barwy jasnobrązowej.

Hytrin tabletki 10 mg

Okrągłe, płaskie tabletki o ściętych krawędziach, z wytłoczonym oznakowaniem  po jednej stronie, barwy niebieskiej.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w monoterapii.

- Leczenie nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu hipotensyjnym.

Produkt leczniczy Hytrin jest przeznaczony do stosowania u osób w wieku od 18 do 64 lat.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wielkość dawki terazosyny ustala się indywidualnie, zgodnie z odpowiedzią pacjenta na leczenie. Poniższe informacje stanowią ogólne zalecenia odnośnie stosowania produktu leczniczego.

Dorośli

Dawka początkowa

Dawka początkowa wynosi 1 mg terazosyny innych firm, raz na dobę, wieczorem, po udaniu się na spoczynek nocny. Nie należy stosować większej dawki. W początkowym okresie leczenia należy ściśle przestrzegać takiego schematu dawkowania, aby ograniczyć do minimum możliwość wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

Kolejne dawki

- *Łagodny rozrost gruczołu krokowego*

Dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. Zalecany zwykle zakres dawkowania wynosi 5 do 10 mg raz na dobę. Pomiar szybkości przepływu moczu po około 24 h od podania ostatniej dawki wykazał, że w łagodnym rozroście gruczołu krokowego korzystne działanie utrzymuje się przez cały okres przerwy między kolejnymi dawkami. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby stwierdzano już po dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia terazosyną. Do poprawy szybkości przepływu moczu dochodzi nieco później. Jeśli przerwie się podawanie produktu leczniczego na kilka dni lub dłużej, to wznowiając leczenie należy zastosować dawkę początkową.

- *Nadciśnienie tętnicze*

Dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do osiągnięciażądanego obniżenia ciśnienia tętniczego. Zwykle zalecany zakres dawkowania to 1 mg do 5 mg raz na dobę, chociaż u niektórych pacjentów należy zastosować dawkę 20 mg/dobę. Nie wydaje się, aby dawki większe niż 20 mg powodowały dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Nie badano stosowania dawek większych niż 40 mg. Należy regularnie mierzyć ciśnienie krwi przed przyjęciem każdej kolejnej dawki, aby sprawdzić, czy zmniejszenie ciśnienia utrzymuje się przez cały czas. Pomocne może być również mierzenie ciśnienia krwi 2 do 3 h po przyjęciu dawki (aby sprawdzić, czy maksymalna i minimalna odpowiedź na działanie produktu leczniczego jest podobna), oraz rejestrowanie takich objawów jak zawroty głowy lub kołatanie serca (które mogą być spowodowane zbyt silnym obniżeniem ciśnienia tętniczego). Jeśli po 24 h dochodzi do znacznego zmniejszenia efektu terapeutycznego, można rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego lub stosowanie go dwa razy na dobę.

Jeśli przerwie się podawanie produktu leczniczego na kilka dni lub dłużej, to wznowiając leczenie należy zastosować dawkę początkową.

W badaniach klinicznych produkt leczniczy podawano rano, z wyjątkiem dawki początkowej.

Jeśli ma być zastosowane dodatkowe leczenie przeciwnadciśnieniowe, dawkę terazosyny należy zmniejszyć. W razie potrzeby dawkę należy dobrać ponownie.

Hipotensja ortostatyczna

U pacjentów otrzymujących terazosynę jako leczenie objawowe niedrożności dróg moczowych, spowodowanej przez łagodny rozrost gruczołu krokowego, zgłaszano występowanie hipotensji ortostatycznej.

Stosowanie z tiazydowymi lekami moczopędnymi i innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi

Dodając tiazydowy lek moczopędny lub inny lek przeciwnadciśnieniowy do leczenia pacjenta należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Hytrin, a w razie potrzeby ponownie dobrać dawkę. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Hytrin z tiazydami lub innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, z powodu ryzyka wystąpienia hipotensji.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Hytrin nie należy stosować u dzieci. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku powinny otrzymywać jak najmniejszą dawkę, a zwiększanie dawki powinno odbywać się wyłącznie pod ścisłym nadzorem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Badania farmakokinetyczne wykazały, że pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie wymagają dostosowania dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dawkę terazosyny należy dostosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ terazosyna ulega w znacznym stopniu metabolizmowi w wątrobie i jest wydalana głównie z żółcią. Ponieważ brak jest dostępnych informacji na temat doświadczenia klinicznego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania terazosyny u tych pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletki produktu leczniczego Hytrin należy połykać w całości, bez żucia, popijając odpowiednią ilością płynu. Można je przyjmować podczas jedzenia.

Leczenie należy rozpocząć od tabletek terazosyny 1 mg innych firm, a po czterech tygodniach sprawdzić odpowiedź pacjenta na leczenie.

Jeżeli podawanie zostanie przerwane na okres dłuższy niż kilka dni, leczenie należy wznowić zaczynając od wstępnego okresu dostosowania dawki.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (terazosyny chlorowodorek), jej analogi lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na innych antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych.
- Omdlenia podczas mikcji w wywiadzie.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Omdlenie i efekt „pierwszej dawki”

Terazosyna, podobnie jak inne leki α_1 -adrenolityczne, może spowodować znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza hipotensję ortostatyczną i omdlenie związane z przyjęciem pierwszej dawki lub kilku pierwszych dawek produktu leczniczego. Podobne działanie może wystąpić w przypadku przerwania leczenia lub pominięcia kilku dawek produktu leczniczego, a następnie wznowienia terapii. Informowano również o omdleniach podczas stosowania innych leków α_1 -adrenolitycznych, w związku z szybkim zwiększaniem dawki lub wprowadzeniem innego leku hipotensyjnego. Uważa się, że omdlenie spowodowane jest nasilonym ortostatycznym obniżeniem ciśnienia tętniczego, choć niekiedy omdlenie poprzedzał napad ciężkiej tachykardii nadkomorowej z częstością akcji serca od 120 do 160 uderzeń na minutę.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia omdlenia lub ciężkiego niedociśnienia tętniczego leczenie należy zawsze rozpoczynać od dawki 1 mg terazosyny innych firm, podawanej wieczorem po udaniu się na spoczynek nocny (patrz punkt 4.2). Tabletki 2 mg, 5 mg lub 10 mg nie są wskazane w początkowym okresie leczenia. Dawkę należy zwiększać powoli, zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2. Należy zachować ostrożność, gdy rozpoczyna się podawanie dodatkowych leków hipotensyjnych.

Pacjenta należy ostrzec, aby unikał sytuacji grozących urazem w przypadku wystąpienia omdlenia w początkowym okresie leczenia.

W badaniach klinicznych dawki wielokrotnej z udziałem prawie 2000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym omdlenie zgłaszano u około 1% pacjentów. W żadnym przypadku nie było ono ciężkie lub długotrwałe i nie zawsze występowało w początkowym okresie leczenia. W badaniach klinicznych z udziałem około 1200 pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego częstość występowania omdleń wynosiła 0,7%.

W przypadku omdlenia pacjenta należy położyć i w razie potrzeby zastosować leczenie podtrzymujące. Istnieją dowody potwierdzające, że nawet podczas długookresowego stosowania ortostatyczny efekt działania terazosyny jest bardziej nasilony wkrótce po przyjęciu dawki.

Środki ostrożności

Ogólne

Niedociśnienie ortostatyczne

Chociaż omdlenie jest najcięższym efektem działania terazosyny, wywołanym przez ortostatyczne obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4), częściej występują inne objawy obniżonego ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy o różnym nasileniu oraz kołatanie serca. Pacjenci wykonujący zawody, w których dolegliwości te mogą powodować trudności lub zagrożenie, powinni zachować szczególną ostrożność podczas leczenia.

Informacja dla pacjentów

Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia omdleń i objawów ortostatycznego obniżenia ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Powinni oni unikać prowadzenia pojazdów lub wykonywania stwarzających zagrożenie prac po przyjęciu pierwszej dawki, po zwiększeniu dawki oraz w czasie wznowienia leczenia po jego uprzednim przerwaniu. Pacjentów należy ostrzec, aby unikali sytuacji groźących urazem w przypadku wystąpienia omdlenia w początkowym okresie leczenia terazosyną. Należy im również doradzić, by siadali lub kładli się w razie wystąpienia objawów obniżonego ciśnienia tętniczego, choć objawy te nie zawsze mają charakter ortostatyczny. Muszą też zachować ostrożność podnosząc się z pozycji siedzącej lub leżącej. Jeśli zawroty głowy o różnym nasileniu lub kołatanie serca są szczególnie uciążliwe, należy poinformować o tym lekarza, który rozważy odpowiednie dostosowanie dawki.

Pacjentów należy również poinformować, że w czasie stosowania produktu leczniczego mogą odczuwać senność lub ospałość, co wymaga zachowania ostrożności przez osoby, które prowadzą pojazdy lub obsługują urządzenia mechaniczne.

Inhibitory PDE-5

Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy-5 (PDE-5) (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil) i produktu leczniczego Hytrin może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia objawowego niedociśnienia. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów fosfodiesterazy-5 (PDE-5) pacjent powinien mieć ustaloną regularną dawkę dobową leków α_1 -adrenolitycznych.

Operacja zaćmy

Obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki podczas operacji zaćmy u niektórych pacjentów leczonych w tym czasie lub w przeszłości lekami α_1 -adrenolitycznymi. Ten wariant zespołu małej źrenicy charakteryzuje się wiotką tęczówką, która uwypukla się w odpowiedzi na prąd śródoperacyjnej irygacji, postępującym śródoperacyjnym zwężeniem źrenicy pomimo przedoperacyjnego rozszerzenia standardowymi lekami oraz możliwością wypadnięcia tęczówki, uniemożliwiając w ten sposób poprowadzenie cięć stosowanych w fakoemulsyfikacji. Chirurg okulista operujący pacjenta powinien być przygotowany na konieczność modyfikacji techniki chirurgicznej, takiej jak wykorzystanie retraktorów do tęczówki, pierścieni napinających i rozszerzających tęczówkę lub substancji lepkoelastycznych. Nie wydaje się, aby zaprzestanie stosowania leków α_1 -adrenolitycznych przed operacją zaćmy mogło przynieść jakieś korzyści.

Badania laboratoryjne

W kontrolowanych badaniach klinicznych obserwowano niewielkie, ale statystycznie istotne obniżenie wartości hematokrytu, stężenia hemoglobiny, liczby białych krwinek, stężenia białka całkowitego i albumin. Wyniki te wskazują na możliwość wystąpienia hemodylucji. Leczenie terazosyną przez okres do 24 miesięcy nie wpływało istotnie na poziom swoistego antygenu sterczowego (PSA).

Stosowanie u dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ terazosyna jest metabolizowana w wątrobie, należy stosować ją ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaleca się ostrożność podczas podawania terazosyny w skojarzeniu z lekami, które mogą wpływać na metabolizm wątrobowy.

Zaburzenia czynności nerek

Badania farmakokinetyczne wykazały, że pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie wymagają dostosowania zalecanej dawki. Nie wykazano działania terazosyny nasilającego zaburzenia czynności nerek.

Jeżeli podawanie zostanie przerwane na okres dłuższy niż kilka dni, leczenie należy wznowić zaczynając od wstępnego okresu dostosowania dawki.

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę i dlatego nie może być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Profil działań niepożądanych u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego leczonych równocześnie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, teofiliną, lekami stosowanymi w dławicy piersiowej, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny lub lekami moczopędnymi porównywano z profilem w całej leczonej populacji. Nie zaobserwowano istotnych z klinicznego punktu widzenia interakcji, z wyjątkiem interakcji z inhibitorami konwertazy angiotensyny i lekami moczopędnymi. W tej niewielkiej podgrupie pacjentów (pacjenci leczeni terazosyną oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny lub lekami moczopędnymi) odsetek pacjentów zgłaszających zawroty głowy lub inne zdarzenia niepożądane wiążące się z zawrotami głowy był większy niż w całej populacji pacjentów leczonych terazosyną w ramach kontrolowanych placebo badań klinicznych metodą podwójnie ślepej próby.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym terazosynę stosowano z lekami moczopędnymi oraz różnymi lekami β -adrenolitycznymi. Nie obserwowano nieoczekiwanych interakcji.

Terazosynę podawano również pacjentom stosującym równocześnie inne leki. Chociaż nie były to formalne badania wzajemnego oddziaływania leków, nie stwierdzono w nich interakcji. Terazosynę w postaci chlorowodoru stosowano u co najmniej 50 pacjentów przyjmujących jednocześnie następujące leki lub grupy leków:

- 1) leki przeciwbólowe/przeciwzapalne (np. acetaminofen, aspiryna, kodeina, ibuprofen, indometacyna);
- 2) antybiotyki (np. erytromycyna, trimetoprym, sulfametoksazol);
- 3) leki antycholinergiczne/sympatykomimetyczne (np. fenylefryna, fenylopropanolamina, pseudoefedryna);
- 4) leki stosowane w dniu (np. allopurynol);
- 5) leki przeciwhistaminowe (np. chlorofeniramina);

- 6) leki działające na układ krążenia (np. atenolol, hydrochlorotiazyd, metyklotiazyd, propranolol);
- 7) kortykosteroidy;
- 8) leki działające na przewod pokarmowy (np. leki neutralizujące pH soku żołądkowego);
- 9) leki przeciwcukrzycowe;
- 10) leki uspokajające i anksjolityczne (np. diazepam).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania terazosyny w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (np. antagonistami wapnia), aby uniknąć znacznego niedociśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego stosowania leku moczopędnego lub innego leku o działaniu hipotensyjnym może być konieczne zmniejszenie i ponowne dostosowanie dawki terazosyny.

W związku z ryzykiem nadmiernego zmniejszenia ciśnienia krwi należy zachować ostrożność w przypadku skojarzonego podawania terazosyny i tiazydów lub innych leków przeciwnadciśnieniowych. Jeżeli podczas leczenia terazosyną dodany zostanie tiazydowy lek moczopędny lub inny lek przeciwnadciśnieniowy, należy zmniejszyć dawkę terazosyny lub przerwać jej podawanie. Konieczne jest ponowne dostosowanie dawki. Podczas podawania terazosyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi przed rozpoczęciem leczenia należy zmniejszyć dawkę innych leków przeciwnadciśnieniowych, a następnie dostosować ją po zakończeniu przyjmowania terazosyny.

Inhibitory PDE-5

Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy-5 (PDE-5) (np. sylденаfil, tadalafil, wardenafil) i produktu leczniczego Hytrin może prowadzić do wystąpienia objawowego niedociśnienia u niektórych pacjentów (patrz punkt 4.4).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Chociaż nie odnotowano działania teratogenne w badaniach na zwierzętach, nie przeprowadzono odpowiednich, kontrolowanych badań u kobiet w ciąży i nie ustalono bezpieczeństwa stosowania terazosyny w okresie ciąży. Produkt leczniczy może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza oczekiwane korzyści z jego stosowania u matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. Ponadto dane z badań na zwierzętach wykazały, że terazosyna może wydłużyć czas trwania ciąży lub hamować akcję porodową.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy terazosyna przenika do mleka kobiecego. Ponieważ wiele leków przenika do mleka, należy zachować ostrożność podczas stosowania terazosyny u kobiet karmiących piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hytrin wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia senności lub ospałości, szczególnie po rozpoczęciu leczenia, zmianie dawki lub powtórnym rozpoczęciu leczenia, należy poinformować pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, o ile nie wykazano, że produkt leczniczy nie wpływa na zdolności fizyczne i psychiczne pacjenta.

4.8. Działania niepożądane

Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Każde z wybranych zdarzeń niepożądanych w tabeli 1 spełnia jedno lub więcej następujących kryteriów: 1) częstość występowania $\geq 5\%$ lub znaczenie kliniczne w badaniach klinicznych stosowania terazosyny w nadciśnieniu tętniczym; 2) częstość występowania $\geq 5\%$ w badaniach klinicznych stosowania terazosyny w łagodnym rozroście gruczołu krokowego; 3) zdarzenie jest

jednym z elementów zespołu zdarzeń niepożądanych związanych z zawrotami głowy, do których należą: zawroty głowy o różnym nasileniu, niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne i omdlenie; lub 4) zdarzenie związane jest z funkcją seksualną.

W tabelach poniżej uwzględniono następującą konwencję MedDRA układów i narządów dotyczącą częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często (>1/10)

Często (>1/100, <1/10)

Niezbyt często (>1/1,000, <1/100)

Rzadko (>1/10,000, <1/1000)

Bardzo rzadko (<1/10 000), w tym pojedyncze zgłoszenia

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tabela 1
Sumaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych z 6 kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań klinicznych stosowania produktu leczniczego w łagodnym rozroście gruczołu krokowego

Klasyfikacja układów i narządów	Określenie częstości działań niepożądanych wg MedDRA	Terazosyny chlorowoderek N = 636	Placebo N = 360
Zaburzenia psychiczne			
Obniżenie libido	Niezbyt często	0,9%	0,3%
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	9,1%*	4,2%
Bóle głowy	Często	4,9%	5,8%
Niedociśnienie ortostatyczne	Często	3,9%*	0,8%
Senność	Często	3,6%*	1,9%
Omdlenia	Niezbyt często	0,6%	0,0%
Zaburzenia oka			
Niewyraźne widzenie, niedowidzenie	Często	1,3%	0,6%
Zaburzenia ucha i błędnika			
Szum w uszach	Często	1,4%	0,3%
Zaburzenia serca			
Kołatanie serca	Niezbyt często	0,9%	1,1%
Tachykardia	Niezbyt często	0,3%	0,0%
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie	Niezbyt często	0,6%	0,6%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Niedrożność nosa/niezbyt błony śluzowej nosa	Często	1,9%*	0,0%
Duszność	Często	1,7%	0,8%
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Często	1,7%	1,1%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Zaburzenia erekcji	Często	1,6%*	0,6%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Astenia	Często	7,4%*	3,3%
Obrzęk obwodowy	Niezbyt często	0,9%	0,3%
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często	0,5%	0,0%

* $p \leq 0,05$ w porównaniu do grupy otrzymującej placebo

Podczas stosowania terazosyny chlorowodoru najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zawroty głowy, astenia, bóle głowy, niedociśnienie, senność, przekrwienie błony śluzowej nosa i impotencja. Wszystkie zdarzenia, z wyjątkiem bólów głowy, występowały istotnie statystycznie częściej ($p \leq 0,05$) niż podczas stosowania placebo.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcja rzekomoanafilaktyczna

Zaburzenia serca

Migotanie przedsionków

Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Priapizm

Przedstawione poniżej dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych są sumarycznymi danymi z 14 badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których terazosynę podawano raz na dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi, w dawkach wynoszących od 1 do 40 mg.

Tabela 2 przedstawia sumaryczne dane dotyczące tych zdarzeń zgłaszanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, uczestniczących w badaniach klinicznych, gdy częstość występowania w grupie otrzymującej terazosynę wynosiła co najmniej 5%, gdy częstość występowania w grupie otrzymującej terazosynę wynosiła co najmniej 2% i była większa od obserwowanej w grupie otrzymującej placebo oraz wtedy, gdy reakcja niepożądana budziła szczególne zainteresowanie.

Astena, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, nudności, obrzęki obwodowe, kołatanie serca oraz senność były jedynymi objawami, które występowały istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) u pacjentów otrzymujących terazosynę, niż u pacjentów otrzymujących placebo. Podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowano w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych leku stosowanego w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym (Tabela 2).

Tabela 2
Zdarzenia niepożądane podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych
stosowania produktu w nadciśnieniu tętniczym

Klasyfikacja układów i narządów	Określenie częstości działań niepożądanych wg MedDRA	Terazosyny chlorowodorek N = 859	Placebo N = 506
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zapalenie zatok	Często	2,6%	1,4%
Zaburzenia psychiczne			
Nerwowość	Często	2,3%	1,8%
Obniżenie libido	Niezbyt często	0,6%	0,2%
Depresja	Niezbyt często	0,3%	0,2%
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Bardzo często	19,3% *	7,5%
Bóle głowy	Bardzo często	16,2%	15,8%

Senność	Często	5,4%*	2,6%
Parestezje	Często	2,9%	1,4%
Niedociśnienie	Często	1,3%	0,4%
Omdlenia	Często	1,0%	0,2%
Zaburzenia oka			
Niewyraźne widzenie	Często	1,6%*	0,0%
Zaburzenia serca			
Kołatanie serca	Często	4,3%*	1,2%
Tachykardia	Często	1,9%	1,2%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Niedrożność nosa	Często	5,9%*	3,4%
Duszność	Często	3,1%	2,4%
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Często	4,4%*	1,4%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból pleców	Często	2,4%	1,2%
Ból mięśniowo-szkieletowy	Często	3,5%	3,0%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Zaburzenia erekcji	Często	1,2%	1,4%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Astenia	Bardzo często	11,3%*	4,3%
Obrzęk obwodowy	Często	5,5%*	2,4%
Obrzęk	Niezbyt często	0,9%	0,6%
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie masy ciała	Rzadko	0,05%	0,2%

*Statystycznie istotne, p = 0,05

Działania niepożądane były zazwyczaj łagodne lub o umiarkowanym nasileniu, ale niekiedy były na tyle poważne, że wymagało to przerwania leczenia. Najcięższe działania niepożądane, które zgłaszano jako przyczynę zaprzestania leczenia u co najmniej 0,5% pacjentów w grupie otrzymującej terazosynę oraz zgłaszano je częściej niż w grupie otrzymującej placebo, przedstawiono w Tabeli 3. Ogółem z powodu działań niepożądanych leczenie przerwało 9,9% z 859 pacjentów przyjmujących terazosynę, w porównaniu do 4,2% z 506 pacjentów, którym podawano placebo.

Tabela 3
Przerwanie leczenia podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych stosowania leku w nadciśnieniu tętniczym

Klasyfikacja układów i narządów	Określenie częstości działań niepożądanych wg MedDRA	Terazosyny chlorowodorek N = 859	Placebo N = 506
Zaburzenia układu nerwowego			
Bóle głowy	Często	1,3%	1,0%
Hipotensja ortostatyczna	Niezbyt często	0,5%	0,0%
Omdlenia	Niezbyt często	0,5%	0,2%
Zawroty głowy	Często	3,1%	0,2%
Parestezje	Niezbyt często	0,8%	0,2%
Senność	Niezbyt często	0,6%	0,2%
Zaburzenia oka			
Niewyraźne widzenie	Niezbyt często	0,6%	0,0%
Zaburzenia serca			

Kołatanie serca	Często	1,4%	0,2%
Tachykardia	Niezbyt często	0,6%	0,0%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Duszność	Niezbyt często	0,9%	0,6%
Niedrożność nosa	Niezbyt często	0,6%	0,0%
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Niezbyt często	0,8%	0,0%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Astenia	Często	1,6%	0,0%
Obrzęk obwodowy	Niezbyt często	0,6%	0,0%
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie masy ciała	Rzadko	0,05%	0,2%

Zgłaszano dodatkowe działania niepożądane, których na ogół nie można odróżnić od objawów, jakie mogłyby wystąpić przy braku ekspozycji na terazosynę.

Następujące dodatkowe działania niepożądane zgłosił co najmniej 1% z 1987 pacjentów, którzy otrzymywali terazosynę w ramach kontrolowanych lub otwartych, krótko- i długookresowych badań klinicznych lub też zgłaszano je po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, niezbyt błon śluzowych nosa, zakażenie układu moczowego (szczególnie u pacjentek po menopauzie)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Dna

Zaburzenia psychiczne

Lęk, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)

Zaburzenia oka

Niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Szum w uszach

Zaburzenia serca

Arytmia, migotanie przedsionków

Zaburzenia naczyniowe

Rozszerzenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Krwawienie z nosa, kaszel, ból części ustnej gardła

Zaburzenia żołądka i jelit

Ból brzucha, zaparcie, biegunka, suchość w jamie ustnej, uczucie dyskomfortu w brzuchu, wymioty, wzdęcia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Świąd, wysypka, nadmierna potliwość, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ból stawów, zapalenie stawów, zaburzenia stawów, ból mięśni, ból szyi, ból mięśniowo-szkieletowy

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nietrzymanie moczu (szczególnie u pacjentek po menopauzie), nagłe parcie na mocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Długotrwały wzwód

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ból w klatce piersiowej, gorączka, grypa

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Zespół wiotkiej tęczówki – informowano o występowaniu podczas operacji zaćmy, w związku z leczeniem lekami α_1 -adrenolitycznymi, wariantu zespołu małej źrenicy, zwanego śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4).

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 Departamentu 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.

4.9. Przedawkowanie

W przypadku niedociśnienia w wyniku przedawkowania terazosyny bardzo ważne jest podtrzymywanie czynności układu krążenia. Właściwe ciśnienie tętnicze krwi oraz normalizację czynności pracy serca można uzyskać przez ułożenie pacjenta na plecach. Jeśli to nie wystarczy, niedociśnienie należy leczyć podając środki zwiększające objętość krwi krążącej. W razie potrzeby należy zastosować leki kurczące naczynia krwionośne oraz monitorować, i gdy to konieczne, podtrzymywać czynność nerek. Terazosyny chlorowodorek wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza i z tego powodu dializa może być nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, leki α -adrenolityczne
Kod ATC: G04CA03

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, leki α_1 -adrenolityczne
Kod ATC: C02CA

Mechanizm działania:

Nie ustalono dokładnie mechanizmu działania hipotensyjnego. U zwierząt terazosyny chlorowodorek powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego, zmniejszając całkowity obwodowy opór naczyniowy.

Wydaje się, że rozszerzające naczynia krwionośne hipotensyjne działanie terazosyny chlorowodoru jest wynikiem blokady receptorów α_1 -adrenergicznych.

W ciągu 15 minut po podaniu doustnym terazosyny chlorowodorek powoduje stopniowe obniżanie się ciśnienia tętniczego.

U człowieka następuje obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej. Działanie na ciśnienie rozkurczowe jest najbardziej zaznaczone. Zazwyczaj zmianom tym nie towarzyszy odruchowa tachykardia. Działanie terazosyny chlorowodoru na ciśnienie tętnicze związane z maksymalnym stężeniem leku w osoczu (w pierwszych paru godzinach po podaniu produktu) wydaje się nieco bardziej zależne od pozycji pacjenta (jest bardziej zaznaczone w pozycji stojącej) niż działanie po jednej dobie. W pozycji stojącej, w pierwszych paru godzinach po podaniu produktu leczniczego, obserwuje się również zwiększenie częstości akcji serca o sześć do dziesięciu uderzeń na minutę.

Badania sugerują, że blokada receptorów α_1 -adrenergicznych może być skuteczna w poprawie hydrodynamiki moczu u pacjentów z przewlekłym upośledzeniem odpływu moczu z pęcherza moczowego, na przykład w łagodnym rozroście gruczołu krokowego.

Objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego spowodowane są głównie obecnością powiększonego gruczołu krokowego oraz zwiększeniem napięcia mięśni gładkich ujścia pęcherza moczowego i gruczołu krokowego, które jest regulowane przez receptory α_1 -adrenergiczne.

W doświadczeniach *in vitro* wykazano, że terazosyny chlorowodorek działa antagonistycznie na wywołane przez fenylefrynę skurcze tkanki ludzkiego gruczołu krokowego. W badaniach klinicznych wykazano, że terazosyny chlorowodorek powoduje poprawę hydrodynamiki moczu i zmniejsza nasilenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

W czasie leczenia terazosyny chlorowodorkiem pacjenci przybierają na wadze. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u kobiet i mężczyzn w grupie przyjmującej terazosyny chlorowodorek w monoterapii nastąpiło zwiększenie masy ciała średnio odpowiednio o 0,8 i 1 kg, w porównaniu do zmniejszenia masy ciała o odpowiednio 0,1 i 0,5 kg w grupie otrzymującej placebo. W obydwu przypadkach różnice były istotne statystycznie.

Podczas kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów przyjmujących terazosyny chlorowodorek stwierdzono poprawę profilu lipidowego. U pacjentów przyjmujących terazosyny chlorowodorek w monoterapii stwierdzono niewielkie, ale istotne w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu oraz połączonych frakcji lipoprotein o małej i bardzo małej gęstości. U pacjentów tych stwierdzono zwiększenie, w porównaniu do wartości wyjściowych, stężenia lipoprotein o dużej gęstości, stosunku cholesterolu HLD/LDL oraz zmniejszenie, w porównaniu do wartości wyjściowych, stężenia triglicerydów. Zmiany te nie były jednak istotne w porównaniu do wartości stwierdzonych u pacjentów otrzymujących placebo.

Długookresowe (sześć miesięcy lub dłużej) podawanie terazosyny chlorowodoru nie spowodowało wystąpienia przypisywanych działaniu produktu leczniczego istotnych klinicznie zmian następujących parametrów: stężenie glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny oraz azotu mocznikowego krwi, próby czynnościowe wątroby i elektrolity. Analiza wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych po podaniu terazosyny chlorowodoru wskazywała na możliwość wystąpienia hemodylucji w wyniku zmniejszenia wartości hematokrytu, stężenia hemoglobiny, liczby białych krwinek, stężenia białka całkowitego i albumin. W przypadku blokady receptorów α -adrenergicznych obserwowano zmniejszenie wartości hematokrytu i białka całkowitego, co przypisuje się hemodylucji.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Terazosyna jest dobrze wchłaniana (80-100%). Pokarm nie wywiera wpływu lub ma niewielki wpływ na biodostępność.

Efekt pierwszego przejścia terazosyny jest minimalny i niemal cała dawka terazosyny jest dostępna w krwiobiegu w postaci związku macierzystego.

Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1 h po podaniu, a następnie ulega zmniejszeniu. Okres półtrwania wynosi około 12 h.

Dystrybucja

Produkt leczniczy wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, a ilość związanego leku jest stała w obserwowanym klinicznie zakresie stężeń. Wiązanie z białkami jest niezależne od łącznego stężenia substancji czynnej.

Metabolizm

Główne metabolity terazosyny powstają w wyniku demetylacji i koniugacji.

Eliminacja

Około 10% podanej doustnie dawki wydalą się w postaci związku macierzystego z moczem, a około 20% z kałem. Pozostałość wydalana jest w postaci metabolitów. Ogółem około 40% podanej dawki wydalane jest z moczem, a około 60% – z kałem. Eliminacja związku u zwierząt jest podobna pod względem jakościowym do eliminacji u człowieka.

Wydaje się, że farmakokinetyka terazosyny chlorowodoru nie zależy od czynności nerek. Nie ma zatem potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Liniiowość lub nieliniiowość farmakokinetyki

Po doustnym podaniu terazosyny wartości AUC i C_{max} zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zalecanym zakresie dawek (2-10 mg).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie opisano żadnych dowodów działania genotoksycznego terazosyny w badaniach mutagenności *in vitro* i *in vivo* tej substancji.

U szczurów, po podaniu wielokrotnym dawek stanowiących ≥ 20 - 30-krotność maksymalnej dawki zalecanej u człowieka, obserwowano zmniejszenie płodności i atrofie jąder. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów i królików po podaniu dawek toksycznych dla matek (60 - 280-krotność dawki zalecanej u człowieka) obserwowano resorpcje płodów, zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększenie liczby nadliczbowych żeber i zmniejszenie przeżywalności pourodzeniowej.

Działanie rakotwórcze: u samców szczurów terazosyna wywoływała niezłośliwe nowotwory rdzeniaste nadnerczy po najwyższej przyjmowanej dawce, odpowiadającej 175-krotności maksymalnej dawki zalecanej u człowieka. Nie zaobserwowano takich przypadków u samic szczurów, ani w podobnym badaniu przeprowadzonym na myszach. Znaczenie tych obserwacji dla klinicznego zastosowania produktu leczniczego u człowieka jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana
Talk
Magnezu stearynian
Żółcień chinolinowa, lak (E 104) – tabletki Hytrin 2 mg
Żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czarny (E 172) – tabletki Hytrin 5 mg
Indygotyna, lak (E 132) – tabletki Hytrin 10 mg

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Hytrin tabletki 2 mg
(kontynuacja leczenia)
28 szt. - 2 blistry po 14 szt.

Hytrin tabletki 5 mg
(kontynuacja leczenia)
28 szt. - 2 blistry po 14 szt.

Hytrin tabletki 10 mg
(kontynuacja leczenia)
28 szt. - 2 blistry po 14 szt.

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

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

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hytrin tabletki 2 mg: pozwolenie nr 7678

Hytrin tabletki 5 mg: pozwolenie nr 7679
Hytrin tabletki 10 mg: pozwolenie nr 7680

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.05.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**