

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hytrin, 1 mg, tabletki
Hytrin, 2 mg, tabletki
Hytrin, 5 mg, tabletki
Hytrin, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 1 mg, 2 mg, 5 mg lub 10 mg terazosyny (*Terazosinum*) w postaci dwuwodnego chlorowodoru terazosyny.

Produkt zawiera laktozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Hytrin tabletki 1 mg

Okrągła, płaska tabletki o ściętych brzegach, z wrytym logo i trójkącikami po jednej stronie, koloru białego.

Hytrin tabletki 2 mg

Okrągła, płaska tabletki o ściętych brzegach, z wrytym logo i trójkącikami po jednej stronie, koloru żółtego.

Hytrin tabletki 5 mg

Okrągła, płaska tabletki o ściętych brzegach, z wrytym logo i trójkącikami po jednej stronie, koloru jasnobrązowego.

Hytrin tabletki 10 mg

Okrągła, płaska tabletki o ściętych brzegach, z wrytym logo i trójkącikami po jednej stronie, koloru niebieskiego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- w leczeniu nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawka początkowa

Dawka początkowa wynosi 1 mg raz na dobę, wieczorem, po położeniu się do łóżka. 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 pożądanego klinicznej. Zalecany zwykle zakres dawkowania wynosi 5 do 10 mg raz na dobę. Szybkość wypływu moczu mierzona około 24 h po podaniu ostatniej dawki wykazała, 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 chlorowodorkiem terazosyny. Do poprawy szybkości wypływu moczu dochodzi nieco później. Jeśli przerwie się podawanie chlorowodoru terazosyny na kilka dni lub dłużej, to wznowiając leczenie należy zastosować dawkę początkową.

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do osiągnięcia pożądanego obniżenia ciśnienia tętniczego. Zalecany zwykle zakres dawkowania wynosi 1 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. Przed przyjęciem kolejnej dawki leku należy regularnie mierzyć ciśnienie krwi, aby sprawdzić, czy kontrola nadciśnienia 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 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 lub stosowanie dwa razy na dobę.

Jeśli przerwie się podawanie chlorowodoru terazosyny na kilka dni lub dłużej, to wznowiając leczenie należy zastosować dawkę początkową. W badaniach klinicznych produkt podawano rano, z wyjątkiem dawki początkowej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na terazosynę, jej analogi lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Omdlenie i efekt „pierwszej dawki”

Chlorowodorek terazosyny, podobnie jak inne leki blokujące receptory α_1 -adrenergiczne, może spowodować znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza hipotonię ortostatyczną i omdlenie, związane z przyjęciem pierwszej dawki lub kilku pierwszych dawek produktu. Podobne działanie można wystąpić w przypadku przerwania leczenia lub pominięcia kilku dawek produktu, a następnie wznowienia terapii. Informowano również o omdleniach podczas stosowania innych leków blokujących receptory α_1 -adrenergiczne 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 podawanej wieczorem, po położeniu się pacjenta do łóżka (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 w punkcie 4.2. Należy zachować ostrożność, gdy rozpoczyna się podawanie dodatkowych leków hipotensyjnych.

Pacjenta należy ostrzec, aby unikał sytuacji grożących 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 chlorowodoru terazosyny jest bardziej nasilony wkrótce po przyjęciu dawki.

Chlorowodorek terazosyny, podobnie jak inne leki blokujące receptory α_1 -adrenergiczne, nie jest zalecany u pacjentów zgłaszających w wywiadzie omdlenia podczas oddawania moczu.

Środki ostrożności

Ogólne

Hipotonia ortostatyczna

Chociaż omdlenie jest najcięższym efektem działania chlorowodoru terazosyny, który może spowodować 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 problemy, 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 mechanicznych lub wykonywania stwarzających zagrożenie prac po przyjęciu pierwszej dawki, po zwiększeniu dawki oraz w czasie wznowienia leczenia po jego uprzednim przerwaniu. Należy ich ostrzec, aby unikali sytuacji grożących urazem w przypadku wystąpienia omdlenia w początkowym okresie leczenia chlorowodorkiem terazosyny. 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 dolegliwe, należy poinformować o tym lekarza, który rozważy odpowiednie dostosowanie dawki.

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

Inhibitory PDE-5

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

Operacja zaćmy

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicówki obserwowano podczas operacji zaćmy u niektórych pacjentów leczonych w tym czasie lub w przeszłości lekami blokującymi receptory α_1 -adrenergiczne. Ten wariant zespołu małej źrenicy charakteryzuje się wiotką tętnicówką, która uwypukla się

w odpowiedzi na prąd śródoperacyjnej irygacji, postępującym śródoperacyjnym zwężeniem źrenicy pomimo przedoperacyjnego rozszerzenia standardowymi lekami oraz możliwością wypadnięcia tęczówki w kierunku cięć stosowanych w fakoemulsyfikacji. Okulista operujący pacjenta powinien być przygotowany na konieczność modyfikacji techniki chirurgicznej, takich jak wykorzystanie retraktorów do tęczówki, pierścieni napinających i rozszerzających tęczówkę lub substancji lepkoelastycznych. Nie wydaje się, aby zaprzestanie stosowania leków blokujących receptory α_1 -adrenergiczne przed operacją zaćmy mogło przynieść jakieś korzyści.

Badania laboratoryjne

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

Stosowanie u dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci.

Produkt 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 zdarzeń 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 ogólnej 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 chlorowodorkiem terazosyny 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 chlorowodorkiem terazosyny w ramach kontrolowanych placebo badań klinicznych metodą podwójnie ślepej próby.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym chlorowodorek terazosyny stosowano z lekami moczopędnymi oraz różnymi lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych interakcji.

Chlorowodorek terazosyny podawano również pacjentom stosującym równocześnie inne leki. Chociaż nie były to formalne badania wzajemnego oddziaływania leków, nie stwierdzono w nich interakcji. Chlorowodorek terazosyny stosowano u co najmniej 50 pacjentów przyjmujących jednocześnie następujące leki lub grupy leków: 1) przeciwbólowe/przeciwzapalne (np. acetaminofen, aspiryna, kodeina, ibuprofen, indometacyna); 2) antybiotyki (np. erytromycyna, trimetoprym, sulfametoksazol); 3) antycholinergiczne/sympatykomimetyczne (np. chlorowodorek fenylefryny, chlorowodorek fenylpropanolaminy, chlorowodorek pseudoefedryny); 4) leki stosowane w dnieniu (np. allopurinol); 5) przeciwhistaminowe (np. chlorfeniramina); 6) leki działające na układ krążenia (np. atenolol, hydrochlorotiazyd, metyglotiazyd, propranolol); 7) kortykosteroidy; 8) leki działające na przewod pokarmowy (np. leki neutralizujące pH soku żołądkowego); 9) przeciwcukrzycowe; 10) uspokajające i anksjolityczne (np. diazepam).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania chlorowodorku terazosyny w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (np. lekami blokującymi kanał wapniowy), aby uniknąć

znacznego niedociśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego stosowania leku moczopędnego lub innego leku o działaniu hipotensyjnym może być konieczne zmniejszenie i ponowne dostosowanie dawki chlorowodoru terazosyny.

Inhibitory PDE-5

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, kontrolowanych badań u kobiet w ciąży i nie ustalono bezpieczeństwa stosowania chlorowodoru terazosyny w okresie ciąży. Produkt 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.

Nie wiadomo, czy chlorowodorek terazosyny przenika do mleka matki. Ponieważ wiele leków przenika do mleka ludzkiego, należy zachować ostrożność podczas stosowania chlorowodoru terazosyny u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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 chlorowodoru terazosyny w nadciśnieniu tętniczym; 2) częstość występowania $\geq 5\%$ w badaniach klinicznych stosowania chlorowodoru 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 dotyczącą częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($>1/10$)

Często ($>1/100$, $<1/10$)

Niezbyt często ($>1/1,000$, $<1/100$)

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Konwencja MedDRA dot. częstości dla działań chlorowodoru terazosyny	Chlorowodorek terazosyny N = 636	Placebo N = 360
---------------------------------	---	-------------------------------------	--------------------

Zaburzenia serca			
Palpitacje	Niezbyt często	0,9%	1,1%
Tachykardia	Niezbyt często	0,3%	0,0%
Zaburzenia ucha i błędnika			
Silne zawroty głowy	Często	1,4%	0,3%
Zaburzenia oka			
Niewyraźne widzenie/ niedowidzenie	Często	1,3%	0,6%
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Często	1,7%	1,1%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Astenia	Często	7,4%*	3,3%
Obrzęki obwodowe	Niezbyt często	0,9%	0,3%
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często	0,5%	0,0%
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	9,1%*	4,2%
Ból głowy	Często	4,9%	5,8%
Hipotonia ortostatyczna	Często	3,9%*	0,8%
Senność	Często	3,6%*	1,9%
Omdlenie	Niezbyt często	0,6%	0,0%
Zaburzenia psychiczne			
Zmniejszenie popędu płciowego	Niezbyt często	0,9%	0,3%
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			
Impotencja	Często	1,6%*	0,6%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Przekrwienie błony śluzowej nosa/nieżyt nosa	Często	1,9%*	0,0%
Duszność	Często	1,7%	0,8%
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często	0,6%	0,6%
* $p \leq 0,05$ w porównaniu do grupy otrzymującej placebo			

Podczas stosowania chlorowodoru terazosyny 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 leku do obrotu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
trombocytopenia

Zaburzenia serca
migotanie przedsionków

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
priapizm

Zaburzenia układu immunologicznego
reakcja anafilaktyczna (rzadko)

Nadciśnienie tętnicze

Przedstawione poniżej dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych są sumarycznymi danymi z 14 badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których chlorowodorek terazosyny 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 chlorowodorek terazosyny wynosiła co najmniej 5%, gdy częstość występowania w grupie otrzymującej chlorowodorek terazosyny wynosiła co najmniej 2% i była większa od obserwowanej w grupie otrzymującej placebo oraz wtedy, gdy reakcja niepożądana budziła szczególne zainteresowanie.

Astenia, 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 chlorowodorek terazosyny niż u pacjentów otrzymujących placebo. Podobną częstość występowania reakcji niepożądanych obserwowano w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych leku stosowanego w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym (Tabela 2).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Konwencja MedDRA dot. częstości dla działań chlorowodoru terazosyny	Chlorowodorek terazosyny N = 859	Placebo N = 506
Zaburzenia serca			
Kołatanie serca	Często	4,3%*	1,2%
Tachykardia	Często	1,9%	1,2%
Zaburzenia oka			
Niewyraźne widzenie	Często	1,6%*	0,0%
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Często	4,4%*	1,4%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Astenia	Bardzo często	11,3%*	4,3%
Obrzęki obwodowe	Często	5,5%*	2,4%
Obrzęki	Niezbyt często	0,9%	0,6%
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie masy ciała	Rzadko	0,05%	0,2%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zapalenie zatok	Często	2,6%	1,4%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle pleców	Często	2,4%	1,2%
Bóle kończyn	Często	3,5%	3,0%
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 tętnicze	Często	1,3%	0,4%
Omdlenie	Często	1,0%	0,2%
Zaburzenia psychiczne			
Nerwowość	Często	2,3%	1,8%
Zmniejszenie popędu płciowego	Niezbyt często	0,6%	0,2%
Depresja	Niezbyt często	0,3%	0,2%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Impotencja	Często	1,2%	1,4%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często	5,9%*	3,4%
Duszność	Często	3,1%	2,4%
*Statystycznie istotne, p = 0,05			

Reakcje niepożądane były zazwyczaj łagodne lub o umiarkowanym nasileniu, ale niekiedy były na tyle poważne, że wymagało to przerwania leczenia. Najbardziej dolegliwe reakcje niepożądane, które zgłaszano jako przyczynę odstawienia leczenia u co najmniej 0,5% pacjentów w grupie otrzymującej chlorowoderek terazosyny 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 chlorowoderek terazosyny 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	Konwencja MedDRA dot. częstości dla działań chlorowodoru terazosyny	Chlorowoderek terazosyny N = 859	Placebo N = 506
Zaburzenia serca			
Kołatanie serca	Często	1,4%	0,2%
Tachykardia	Niezbyt często	0,6%	0,0%
Zaburzenia oka			
Niewyraźne widzenie	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%
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	Często	1,3%	1,0%
Hipotonia ortostatyczna	Niezbyt często	0,5%	0,0%
Omdlenie	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 układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			

Duszność	Niezbyt często	0,9%	0,6%
Przekrwienie błony śluzowej nosa	Niezbyt często	0,6%	0,0%

Zgłaszano dodatkowe reakcje niepożądane, których na ogół nie można odróżnić od objawów jakie mogłyby wystąpić przy braku ekspozycji na chlorowodrek terazosyny.

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

Zaburzenia serca

Zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia ucha i błędnika

Szumy uszne

Zaburzenia oka

Zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ból w klatce piersiowej, gorączka, grypa

Zaburzenia żołądka i jelit

Bóle brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wymioty, wzdęcia z oddawaniem wiatrów

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zapalenie oskrzeli, zapalenia gardła, nieżyt nosa, zakażenie dróg moczowych (głównie u kobiet w wieku pomenopauzalnym)

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Dna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bóle stawów, zapalenie stawów, zaburzenie stawów, mięśnioból, bóle szyi, bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zaburzenia psychiczne

Niepokój, bezsenność

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nietrzymanie moczu (głównie u kobiet w wieku pomenopauzalnym), częste oddawanie moczu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Krwawienie z nosa, kaszel, ból związany z zapaleniem gardła i krtani

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Świąd, wysypka, potliwość, obrzęk twarzy

Zaburzenia naczyniowe

Rozszerzenie naczyń krwionośnych

Po wprowadzeniu leku do obrotu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Trombocytopenia

Zaburzenia serca

Migotanie przedsionków

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Priapizm

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcja anafilaktyczna (rzadko)

4.9 Przedawkowanie

W przypadku niedociśnienia w wyniku przedawkowania chlorowodoru 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. Chlorowodorek terazosyny 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 blokujące receptor α -adrenergiczny

Kod ATC: G 04 CA 03

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, leki blokujące receptor α -adrenergiczny

Kod ATC: C 02 CA.

U zwierząt chlorowodorek terazosyny powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego zmniejszając całkowity obwodowy opór naczyniowy. Wydaje się, że rozszerzające naczynia krwionośne hipotensyjne działanie chlorowodoru terazosyny jest wynikiem blokady receptorów α_1 -adrenergicznych.

W ciągu 15 minut po podaniu doustnym chlorowodorek terazosyny 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 chlorowodoru terazosyny 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, 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 chlorowodorek terazosyny działa antagonistycznie na wywołane przez fenylefrynę skurcze tkanki ludzkiego gruczołu krokowego. W badaniach klinicznych wykazano, że chlorowodorek terazosyny powoduje poprawę hydrodynamiki moczu i zmniejsza nasilenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

W czasie leczenia chlorowodorkiem terazosyny pacjenci przybierają na wadze. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo produktu stosowanego w monoterapii u kobiet i mężczyzn przyjmujących chlorowodorek terazosyny 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 chlorowodorek terazosyny stwierdzono poprawę profilu lipidowego. U pacjentów przyjmujących chlorowodorek terazosyny 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 chlorowodorku terazosyny nie spowodowało przypisywanych działaniu produktu 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 chlorowodorku terazosyny sugerowała 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

Chlorowodorek terazosyny jest właściwie całkowicie wchłaniany. Pokarm w niewielkim stopniu lub w ogóle nie wpływa na dostępność biologiczną chlorowodorku terazosyny. Wykazano, że chlorowodorek terazosyny w minimalnym stopniu ulega biotransformacji w wątrobie w wyniku efektu pierwszego przejścia i prawie cała dawka obecna jest 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. Lek wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, a ilość związanego leku jest stała w obserwowanym klinicznie zakresie stężeń. Około 10% podanej doustnie dawki wydala 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 chlorowodorku terazosyny nie zależy od czynności nerek. Nie ma zatem potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych (populacje myszy i szczurów) skutki były obserwowane jedynie przy dawkach przekraczających znacznie maksymalną dawkę zalecaną u ludzi, co wskazuje na niewielki stopień odniesienia do stosowania klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza,
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana
Talk
Magnezu stearynian
Lak żółcieni chinolinowej (E104) – Hytrin tabletki 2 mg
Żelaza tlenek czerwony, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czarny (E172) – Hytrin tabletki 5 mg
Lak indygotyny (E132) – Hytrin tabletki 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 1 mg i 2 mg
(Opakowanie dla rozpoczynających leczenie)
14 szt. – 1 blister (7 szt. po 1 mg + 7 szt. po 2 mg)

Hytrin tabletki 1 mg, 2 mg i 5 mg
(Opakowanie dla rozpoczynających leczenie)
28 szt. – 2 blistry (7 szt. po 1 mg + 14 szt. po 2 mg + 7 szt. po 5 mg)

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 PVC/PVDC/Al 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. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hytrin tabletki 1 mg, 2 mg, 5 mg: 7677
Hytrin tabletki 2 mg: 7678
Hytrin tabletki 5 mg: 7679
Hytrin tabletki 10 mg: 7680

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

Hytrin tabletki 1 mg, 2 mg, 5 mg:
05.05.1998 / 28.07.2003 / 22.12.2008

Hytrin tabletki 2 mg:
05.05.1998 / 28.07.2003 / 22.12.2008

Hytrin tabletki 5 mg:
05.05.1998 / 28.07.2003 / 22.12.2008

Hytrin tabletki 10 mg:
05.05.1998 / 28.07.2003 / 22.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO