

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Terazosin Accord 1 mg tablety
Terazosin Accord 2 mg tablety
Terazosin Accord 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pro tablety 1 mg:

Jedna tableta obsahuje 1 mg terazosinu (ve formě terazosini hydrochloridum dihydricum).

Jedna tableta obsahuje 121,77 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

Pro tablety 2 mg:

Jedna tableta obsahuje 2 mg terazosinu (ve formě terazosini hydrochloridum dihydricum).

Jedna tableta obsahuje 119,93 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

Pro tablety 5 mg:

Jedna tableta obsahuje 5 mg terazosinu (ve formě terazosini hydrochloridum dihydricum).

Jedna tableta obsahuje 117,12 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Pro 1 mg:

Tableta.

Bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami a s půlicí rýhou na jedné straně tablety.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, není určena k dělení dávky.

Pro 2 mg:

Tableta.

Žluté, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami a s půlicí rýhou na jedné straně tablety.

Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny

Pro 5 mg:

Tableta.

Světle růžové, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami a s půlicí rýhou na jedné straně tablety.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, není určena k dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Terazosin tablety je určen pro:

- léčbu mírné až střední hypertenze
- symptomatickou léčbu obstrukce močových cest vyvolané benigní hyperplazií prostaty (BPH).

4.2 Dávkování a způsob podání

K perorálnímu podání.

Pro různá dávkovací schémata jsou k dispozici tablety vhodné síly.

Dávku terazosinu je třeba upravit podle reakce pacienta.

Následující údaje jsou metodické pokyny pro podání:

Počáteční dávka

Nejmenší jednorázová dávka pro všechny pacienty je 1 mg před spaním. Tato dávka se v prvním týdnu léčby nemá překračovat. Je zapotřebí přísně dodržovat toto doporučení, aby se u pacientů minimalizovala možnost akutního hypotenzivního účinku první dávky.

Následné dávky

Léčba mírné až střední hypertenze:

Denní dávku lze zvýšit přibližně zdvojnásobením dávky v týdenních intervalech až do dosažení žádoucí hodnoty krevního tlaku.

Udržovací dávku je třeba upravit podle reakce pacienta. Dostatečná může být dávka 2 mg/den při možném zvýšení až na 10 mg v případě nutnosti (klinické studie doporučují užívání 2 – 10 mg jako udržovací dávky).

Maximální dávka terazosinu je 20 mg denně a neměla by se překračovat.

Použití s thiazidovými diuretiky a jinými antihypertenzivními látkami při léčbě hypertenze:

Je-li do léčebného režimu pacienta přidáno thiazidové diuretikum nebo jiný antihypertenzivní lék, je třeba dávku terazosinu snížit nebo jej vysadit a v případě nutnosti provést retitraci. Při podávání terazosinu s thiazidy nebo jinými antihypertenzivními látkami je třeba postupovat opatrně, protože může dojít k hypotenzi.

Léčba benigní hyperplazie prostaty:

Dávku lze zvýšit přibližně zdvojnásobením v týdenních nebo dvoutýdenních intervalech až do dosažení žádoucího zmírnění příznaků. Udržovací dávka je obvykle 5 až 10 mg jednou denně. Zlepšení příznaků bylo zjištěno již po dvou týdnech po zahájení léčby terazosinem.

V současnosti nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by naznačovaly další zmírnění příznaků při dávkách nad 10 mg jednou denně.

Léčba by měla být zahájena dávkou 1 mg po dobu sedm dní, pak 2 mg po dobu 14 dní a 5 mg po dobu 7 dní. Reakce na léčbu je nutné posoudit po čtyřech týdnech. Přechodné vedlejší účinky se mohou dostavit při každém titračním kroku. Pokud jakékoliv vedlejší účinky přetrvávají, mělo by se zvážit snížení dávky.

Renální insuficience

Farmakokinetické studie naznačují, že u pacientů s poruchou funkce ledvin není zapotřebí upravovat doporučené dávkování.

Děti a dospívající

Neexistují informace ohledně účinnosti a bezpečnosti tohoto přípravku u dětí a dospívajících mladších 18 let. Proto se použití terazosinu v této věkové skupině nedoporučuje.

Starší

Farmakokinetické studie u starších pacientů naznačují, že není zapotřebí žádná velká úprava doporučeného dávkování. Nicméně je třeba postupovat velmi obezřetně u titrace dávky terazosinu.

V případě přerušení léčby na více než několik dnů, je třeba zahájit léčbu znovu v počátečním dávkovacím režimu.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater:

U pacientů s poškozenou funkcí jater je nutné titrovat dávku terazosinu velmi opatrně, protože terazosin prochází rozsáhlou metabolizací v játrech a je primárně vylučován biliárním traktem. Jelikož neexistují klinické zkušenosti u pacientů s vážnou poruchou funkce jater, použití terazosinu se u těchto pacientů nedoporučuje.

Způsob podání

První tabletu dané síly je třeba užít večer před spaním. Následující tablety stejné síly se mohou užívat ráno. Tablety se užívají s dostatečným množstvím tekutin (tj. 1 sklenice vody).

Léčba hypertenze terazosinem je dlouhodobá a měla by být přerušena pouze na doporučení lékaře. Je-li nutné léčbu terazosinem pozastavit, měla by se dávka retitrovat počínaje 1 mg před spaním.

4.3 Kontraindikace

Terazosin je kontraindikován:

- u pacientů se zjištěnou hypersenzitivitou na účinnou látku, terazosin, na jiné chinazoliny (např. prazosin, doxazosin, alfuzosin, indoramin či tamsulosin) nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.
- při předchozím výskytu urinární synkopy

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V klinických studiích byl u pacientů léčených terazosinem kvůli BPH výskyt posturální hypotenze vyšší než u pacientů léčených terazosinem na hypertenzi. Přičemž u pacientů s BPH byl výskyt případů posturální hypotenze vyšší u pacientů ve věku 65 let a více (5,6%) než u pacientů pod věkovou hranicí 65 let (2,6%).

Pacienty je třeba varovat o symptomech posturální hypotenze a doporučit jim, aby se v případě jejich výskytu posadili nebo si lehli (viz bod 4.7 a 4.8).

Před zahájením léčby symptomů BPH alfa-blokátory je zapotřebí vyloučit jiné příčiny nebo symptomy poškození močových cest. Tam, kde již byla stanovena diagnóza BPH, je třeba před zahájením léčby terazosinem potvrdit, že neexistuje žádná doprovodná obstrukce horních močových cest nebo příznaky infekce.

Léčba terazosinem vyžaduje pravidelné lékařské kontroly.

V počáteční fázi léčby (zejména po první dávce nebo po zvýšení dávky terazosinu) mohou pacienti pocítit výrazný pokles krevního tlaku.

Mohou se objevit závratě, mdloby, slabost, malátnost a ve vzácných případech i synkopa.

S tím se musí počítat i ve spojitosti s vynecháním dávek a následným opětovným zahájením léčby terazosinem. Pacienty je třeba upozornit na možné nežádoucí účinky a okolnosti, za jakých mohou nastat.

Aby se minimalizovalo riziko posturální hypotenze, měli by být pacienti na začátku léčby monitorováni. Pravděpodobnost takovýchto reakcí je větší při dávce vyšší než doporučená počáteční dávka, proto by se měl doporučený režim pečlivě dodržovat. Pacient by měl užít první dávku terazosinu před spaním a měl by se vyhnout náhlým změnám polohy nebo činností, které by mohly být nepříznivě ovlivněny závratěmi nebo malátností. Týká se to především starších pacientů.

Vzhledem k vasodilatačnímu účinku by měl být terazosin používán s opatrností u pacientů s některým z následujících srdečních onemocnění:

- edém plic způsobený stenózou aorty nebo mitrální stenózou
- srdeční nedostatečnost při vysokém srdečním výdeji
- selhání pravé komory srdeční způsobené plicní embolií nebo osrdečnickovým výpotkem
- selhání levé komory srdeční s nízkým plnicím tlakem

Opatrnost se také doporučuje při podávání terazosinu současně s léky, které mohou ovlivnit jaterní metabolismus.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater:

Stejně jako všechna léčiva metabolizovaná v játrech i terazosin je nutno podávat zvlášť opatrně pacientům s poškozenou funkcí jater. Jelikož neexistují žádné údaje pro pacienty s vážnou poruchou funkce jater, použití terazosinu se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s benigní hyperplazií prostaty, u kterých se zároveň vyskytuje obstrukce horního močového traktu, chronická infekce močových cest nebo močový kámen by neměli být terazosinem léčeni. Všeobecně terazosin by se neměl podávat pacientům s poruchou odtoku moči nebo anurií či pokročilou renální nedostatečností.

Podávání terazosinu spolu s inhibitory fosfodiesterázy 5 (jako je sildenafil, tadalafil a vardenafil) může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii. Za účelem minimalizace rizika vzniku posturální hypotenze musí být pacient před nasazením inhibitorů fosfodiesterázy 5 při léčbě alfa-blokátory stabilní.

U některých pacientů užívajících nebo v minulosti léčených tamsulosinem byl během operace katarakty pozorován „peroperační syndrom plovoucí duhovky“ (IFIS, varianta syndromu malé zornice). Ojedinelé zprávy se vyskytly i při použití jiných alfa-1 blokátorů a nelze vyloučit možnost, že jde o účinek celé skupiny. Jelikož IFIS může vést ke zvýšení procedurálních komplikací během operace katarakty, měl by před operací oční chirurg vědět o momentálním nebo dřívějším užívání alfa-1 blokátorů.

Tento léčivý přípravek se nemá podávat pacientům se vzácným dědičným onemocněním nesnášenlivostí galaktosy; s deficiencí laktázy laponkého typu nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy.

V případě přerušení léčby na více než několik dnů, je třeba zahájit léčbu znovu počátečním dávkovacím režimem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při předepisování terazosinu s jinými antihypertenzivy je třeba postupovat opatrně, jelikož byla pozorována vážná hypotenze. Jsou-li k léčebnému režimu přidána diuretika nebo antihypertenziva, může být zapotřebí retitrace dávky.

Kombinace terazosinu s blokátory alfa-receptorů se nedoporučuje.

Navíc může dojít ke zvýšení antihypertenzivního účinku při podávání terazosinu současně s vasodilátory a nitráty.

Stejně jako u jiných antihypertenzivních léčiv mohou nesteroidní antiревmatika nebo estrogeny snížit antihypertenzivní účinek terazosinu.

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzivní účinek terazosinu.

Terazosin může snížit krevní tlak a vaskulární reakce na dopamin, efedrin, epinefrin, metaraminol, metoxamin a fenylefrin.

Terazosin může snížit antihypertenzivní účinek intravenózně podaného clonidinu.

Terazosin může ovlivnit aktivitu reninu v plazmě a exkreci kyseliny vanilmandlové močí. Na toto je třeba pamatovat při interpretaci laboratorních údajů.

Užívání terazosinu spolu s inhibitory fosfodiesterázy 5 (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil) může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství a kojení

I když testy na zvířatech neprokázaly žádné teratogenní účinky, nebyla dosud stanovena bezpečnost přípravku během těhotenství a laktace. Navíc, údaje ze studií na zvířatech ukazují, že terazosin může prodloužit dobu těhotenství nebo oddálit porodní stahy. Terazosin by se neměl užívat v těhotenství, ledaže potencionální prospěch je vyšší než míra rizika.

Není známo, zda se terazosin vylučuje do mateřského mléka. Předklinické studie prokázaly, že u potkanů se terazosin do mléka vylučuje. Při podávání terazosinu kojícím ženám, je zapotřebí opatrnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Terazosin tablety mají zásadní vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Při první dávce nebo v souvislosti s opomenutím dávky a následným znovuzahájením léčby terazosinem se mohou dostavit závratě, motolice nebo ospalost. Pacienti by měli být upozorněni na tyto možné nežádoucí účinky a okolnosti za jakých se mohou objevit. Mělo by jim být doporučeno, aby se vyhýbali řízení a úkonům se zvýšeným rizikem po dobu cca prvních 12 hodin po užití první dávky nebo po zvýšení dávky.

4.8 Nežádoucí účinky

Stejně jako jiní antagonisté alfa-andrenoreceptoru, může i terazosin způsobit synkopu. Záchvaty synkop se mohou dostavit během 30-90 minut po první dávce přípravku. Příležitostně může záchvatu synkopy předcházet tachykardie s tepovou frekvencí 120 až 160 úderů za minutu. Po první dávce se může dostavit hypotenze, která může vést k pocitům závratě a v závažných případech i synkopě. Aby se předešlo hypotenzi, měla by být léčba terazosinem zahájena dávkou 1 mg před spaním.

Výskyt nežádoucích účinků je založen na následujících četnostech:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi vzácné: trombocytopenie

Poruchy imunitního systému:
Velmi vzácné: anafylaktické reakce

Poruchy nervového systému:
Časté: nervozita, somnolence, parestézie, vertigo
Méně časté: deprese
Poruchy oka:
Časté: rozmazané vidění/ tupozrakost, porucha vnímání barev

Srdeční poruchy:
Časté: bušení srdce, tachykardie, bolest na prsou, posturální hypotenze
Velmi vzácné: fibrilace síní

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:
Časté: dušnost, ucpaní nosu/zánět nosní sliznice, sinusitida, krvácení z nosu

Gastrointestinální poruchy:
Časté: nauzea, zácpa, průjem, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně:
Časté: svědění, vyrážka
Méně časté: kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:
Časté: bolest zad

Poruchy ledvin a močových cest:
Vzácné: infekce močového traktu a inkontinence (hlášeno zejména u žen po menopauze)

Poruchy reprodukčního systému a prsu:
Časté: impotence
Méně časté: snížené libido
Vzácné: priapismus

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:
Časté: Závratě, motolice, mdloby (zejména při prudkém postavení z ležící nebo sedící polohy – posturální hypotenze), astenie, edém, bolest hlavy, bolest končetin.
Méně časté: přibírání na váze, synkopa.

Další nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo během marketingové zkušenosti, u kterých však není jasná spojitost s užíváním terazosinu zahrnují: otok obličeje, horečka, bolest břicha, krku a ramen, vazodilatace, arytmie, sucho v ústech, dyspepsie, plynatost, dna, artralgie, poruchy kloubů, bolest svalů, úzkost, insomnie, bronchitida, příznaky chřipky, faryngitida, rýma, příznaky nachlazení, zvýšený kašel, pocení, poruchy vidění, zánět spojivek, ušní šelesty, frekvence močení (zvýšená)

Laboratorní testy: V kontrolovaných klinických studiích byly pozorovány malé, ale statisticky významné poklesy hematokritu, hemoglobinu, počtu bílých krvinek, celkového proteinu a albuminu. Tyto laboratorní nálezy nasvědčují možnosti hemodiluce. Léčba terazosinem po dobu až 24 měsíců neměla žádný významný vliv na hladinu prostatického specifického antigenu (PSA).

4.9 Předávkování

Pokud se následkem léčby terazosinem objeví akutní hypotenze, je nejdůležitější v první řadě podpora kardiovaskulární funkce. Obnovení krevního tlaku a normalizace tepové frekvence lze dosáhnout uložením pacienta do polohy vleže na zádech. Pokud je toto opatření nedostatečné, je třeba nejdříve léčit šok látkami zvětšujícími objem a je-li to nutné, lze poté použít vazopresorické léky. Je třeba monitorovat funkci ledvin a v případě potřeby aplikovat obecné podpůrné prostředky. Dialýza nemusí být vhodným řešením, jelikož laboratorní údaje ukazují, že terazosin je vysoce vázaný na proteiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté alfa-adrenoreceptoru

ATC kód: G04C A03

Použití při hypertenzi:

Ačkoliv přesný mechanismus hypotenzivního působení není znám, zdá se, že uvolňování periferních cév je způsobeno především kompetitivním antagonizmem postsynaptického alfa-1 adrenoreceptoru. Terazosin obvykle vyvolává počáteční postupný pokles krevního tlaku, který je následován trvalým antihypertenzivním účinkem.

Klinické zkušenosti ukazují, že 2-5% pokles hodnot celkové koncentrace cholesterolu v plazmě a 3-7% pokles plazmatické koncentrace kombinace LDLc + VLDLc oproti hodnotám před zahájením léčby mají spojitost s podáváním terapeutických dávek terazosinu.

Použití při benigní hyperplazii prostaty:

Studie naznačují, že antagonismus alfa-1 adrenoreceptoru je užitečný při zlepšování uroodynamiky u pacientů s chronickým obstrukčním onemocněním jako je benigní hyperplazie prostaty (BPH).

Příznaky BPH jsou způsobeny především přítomností zvětšené prostaty a zvýšeným napětím hladkého svalstva v oblasti výtokové části močového měchýře a prostaty, které je regulováno alfa-1 adrenoreceptory.

V pokusech in vitro se ukázalo, že terazosin antagonisticky působí na fenylefrinem vyvolané kontrakce lidské prostatické tkáně. V klinických pokusech se ukázalo, že terazosin zlepšuje uro dynamiku a symptomatologii u pacientů trpících BPH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Terazosin je absorbován dobře (80-100%). Terazosin má minimální „first pass“ efekt (efekt prvního průchodu játry) a téměř celá dávka terazosinu je systematicky dostupná. Největší koncentrace v plazmě je dosažena během cca 1-2 hodin po perorálním podání dávky na lačno. Biologická dostupnost není výrazně ovlivněna konzumací jídla.

Distribuce

Přibližně 90-94% terazosinu je vázáno na plazmatické proteiny. Vazba na proteiny není závislá na celkových koncentracích léčivé látky.

Biologická přeměna

Terazosin je metabolizován zejména demetylací a konjugací.

Eliminace

Přibližně 10%, resp. 20% perorálně podaného terazosinu je vylučováno v nezměněné podobě močí, resp. stolicí. Přibližně 40% podané dávky terazosinu se eliminuje močí a 60% stolicí. Celkový poločas eliminace je přibližně 8-13 hodin.

Linearita / nelinearita farmakokinetiky

Po perorálním podání terazosinu vzrůstají hladiny AUC a C_{max} úměrně s dávkou přesahující doporučený rozsah (2-10 mg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje z konvenčních farmakologických studií týkajících se bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

In vitro a in vivo výzkumy mutagenního potenciálu látky neprokázaly genotoxický účinek terazosinu.

U potkanů bylo po opakovaném podávání dávek $\geq 20-30$ krát převyšujících maximální doporučenou dávku u člověka pozorováno snížení fertility a atrofie varlat. Ve studiích reprodukční toxicity na potkanech a králících byla zaznamenána resorpce plodu, snížená hmotnost plodu, zvýšení počtu přespočetných žeber a snížení poporodního přežití při podávání toxických dávek matce (60 – 280 krát převyšujících maximální dávku u člověka).

Ve studiích na myších a samicích potkanů nebyly pozorovány žádné karcinogenní účinky. U samců potkanů vyvolal terazosin benigní nádory dřeně nadledvin při nejvyšší podávané dávce odpovídající 175 násobku maximální dávky u člověka. Klinická závažnost tohoto nálezu není známa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pro 1 mg

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mastek
Magnesium-stearát

Pro 2 mg:

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mastek

Magnesium-stearát
Chinolinová žlut'

Pro 5 mg:

Monohdrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mastek
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Pro 1 mg:

PVC/PVDC/Al blistr
Baleno po 14 tabletách

Pro 2 mg:

PVC/PVDC/Al blistr
Baleno po 14 tabletách & 28 tabletách
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pro 5 mg:

PVC/PVDC/Al blistr
Baleno po 28 tabletách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Limited
Sage House,
319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4 HF,
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Terazosin Accord 1 mg tablety: 58/483/09-C

Terazosin Accord 2 mg tablety: 58/484/09-C

Terazosin Accord 5 mg tablety: 58/485/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.6.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

15.6.2011