

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Setegis, 2 mg, tabletki

Setegis, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera odpowiednio 2 mg lub 5 mg *Terazosinum* (terazosyny, w postaci dwuwodnego chlorowodoru terazosyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera laktozę jednowodną.

Każda tabletki Setegis 5 mg zawiera żółcień pomarańczową (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Opis:

Tabletki 2 mg: okrągłe, płaskie o ściętych brzegach, żółte tabletki bez zapachu, ze stylizowanym „E” i znakiem „452” po jednej stronie tabletki.

Tabletki 5 mg: okrągłe, płaskie o ściętych brzegach, jasnopomarańczowe tabletki bez zapachu, ze stylizowanym „E” i znakiem „453” po jednej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym).
- Objawowe leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terazosyna jest przeznaczona do stosowania u pacjentów od 18 do 64 lat.

W przypadku dawki 1 mg należy stosować inne produkty zawierające terazosynę w celu uzyskania odpowiedniej dawki.

Dawkowanie

Dawkowanie powinno być ustalane indywidualnie w zależności od ciśnienia tętniczego pacjenta.

Dawka początkowa dla dorosłych: w obu wskazaniach 1 mg przed snem. Dawka początkowa nigdy nie powinna przekraczać 1 mg ze względu na zwiększone ryzyko niedociśnienia po pierwszej dawce. Dawkę

można następnie stopniowo zwiększać, najlepiej podwajając ją w tygodniowych odstępach, w zależności od wpływu na ciśnienie, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej.

Dawka podtrzymująca dla dorosłych:

Nadciśnienie tętnicze: zalecana dawka to 1-5 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 produktu leczniczego 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 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 godzinach dochodzi do znacznego zmniejszenia efektu terapeutycznego, można rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego lub stosowanie go dwa razy na dobę. Jeśli przerwie się podawanie terazosyny chlorowodoru 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, dawka terazosyny powinna być zmniejszona. W razie potrzeby dawkę należy dobrać ponownie.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego: zalecana dawka podtrzymująca wynosi 5-10 mg raz na dobę. Maksymalna dawka podtrzymująca to 20 mg na dobę przed snem. Złagodzenie objawów jest wyraźne po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia terazosyną. Szybkość przepływu moczu mierzona około 24 godziny 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 terazosyny chlorowodorkiem. Do poprawy szybkości przepływu moczu dochodzi nieco później. Jeśli przerwie się podawanie terazosyny chlorowodoru na kilka dni lub dłużej, to wznowiając leczenie należy zastosować dawkę początkową.

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 Setegis, a w razie potrzeby ponownie dobrać dawkę produktu leczniczego. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Setegis z tiazydami lub innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi z powodu ryzyka wystąpienia hipotensji.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Setegis nie należy stosować u dzieci. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego 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 zalecanej dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dawka terazosyny powinna być dostosowana ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ terazosyna podlega 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.

Produkt należy połykać w całości, nie żuć, popijając odpowiednią ilością płynu. Można go przyjmować podczas jedzenia. Leczenie należy rozpocząć od opakowania początkowego, 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 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na innych antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych.
- Pacjenci z omdleniami podczas mikcji w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Omdlenie i efekt „pierwszej dawki”

Po zażyciu pierwszej dawki lub w pierwszych dniach leczenia może dojść do tzw. efektu pierwszej dawki objawiającego się znacznym spadkiem ciśnienia tętniczego, głównie w postaci niedociśnienia ortostatycznego (z zawrotami głowy, uczuciem zachwiania równowagi i omdleniami). Ryzyko zwiększa hipowolemia i ograniczenie spożycia soli. Objawy takie mogą wystąpić także po wznowieniu leczenia po kilku dniach przerwy, z tego powodu przy wznowianiu terapii należy za każdym razem rozpoczynać od dawki początkowej 1 mg.

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%. Poza efektem pierwszej dawki do omdleń przyczyniać się też może zbyt szybkie zwiększanie dawki oraz jednoczesne stosowanie produktów leczniczych blokujących receptory α_1 -adrenergiczne, diuretyków i innych leków przeciwnadciśnieniowych. Omdlenia wiążą się przede wszystkim ze znacznym niedociśnieniem ortostatycznym, lecz mogą także towarzyszyć ciężkiej tachykardii nadkomorowej (120-160/min). Niedociśnienie ortostatyczne jest największe tuż po zażyciu produktu leczniczego, zaś ryzyko omdlenia między 30 a 90 minutą. Wstawanie z pozycji leżącej lub siedzącej, długotrwałe pozostawanie w pozycji stojącej, intensywny wysiłek fizyczny, wysoka temperatura otoczenia i spożywanie alkoholu – wszystko to może wywołać zawroty głowy, zaburzenia równowagi, a nawet utratę przytomności. W przypadku omdlenia należy ułożyć pacjenta na ziemi z uniesionymi nogami, a w razie potrzeby wdrożyć inne leczenie objawowe. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia omdlenia lub ciężkiego niedociśnienia tętniczego leczenie należy zawsze rozpoczynać od dawki 1 mg terazosyny podawanej wieczorem, po udaniu się na spoczynek nocny (patrz punkt 4.2). Tabletki 2 mg, 5 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 produktów leczniczych o działaniu hipotensyjnym. Pacjenta należy ostrzec, aby unikał sytuacji grożących urazem w przypadku wystąpienia omdlenia w początkowym okresie leczenia. Istnieją dowody, że nawet w przypadku długotrwałej terapii można spodziewać się wystąpienia hipotonii ortostatycznej chlorowodoru terazosyny w krótkim czasie po przyjęciu dawki. W przypadku leczenia skojarzonego z diuretykami i (lub) innymi produktami przeciwnadciśnieniowymi zaleca się zmniejszenie dawek terazosyny. Celem uniknięcia nadmiernych spadków ciśnienia zaleca się rozpoczynanie leczenia małymi dawkami innych produktów i kontrolowanie stanu pacjenta. Taka sama ostrożność wskazana jest, jeśli terazosyna ma być zastosowana jako stałe uzupełnienie prowadzonej terapii przeciwnadciśnieniowej. W takich przypadkach początkowa dawka terazosyny również powinna wynosić 1 mg.

Środki ostrożności

Ogólne

Osoby w podeszłym wieku mogą być szczególnie wrażliwe na hipotensyjne działanie terazosyny. U osób ze znanymi predyspozycjami do niedociśnienia ortostatycznego, chorobą niedokrwienną serca, innymi schorzeniami układu krążenia, zaburzeniami krążenia mózgowego, retinopatią nadciśnieniową III i IV stopnia, cukrzycą insulinozależną podawanie terazosyny powinno odbywać się z zachowaniem szczególnej ostrożności. Przed zastosowaniem terazosyny do leczenia łagodnego rozrostu prostaty należy wykluczyć obecność raka tego gruczołu. Należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze pacjenta, na początku terapii i po każdorazowym podwyższeniu dawki. Nawet przy leczeniu rozrostu gruczołu krokowego należy brać pod uwagę ewentualne jednoczesne podawane innych leków przeciwnadciśnieniowych. Skuteczność terazosyny w leczeniu BPH można oceniać dopiero po 4-6 tygodniach leczenia dawką podtrzymującą.

Hipotensja ortostatyczna

Chociaż omdlenie jest najcięższym efektem działania terazosyny chlorowodoru, 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 terazosyny chlorowodorkiem. Należy im również doradzić, by siadali lub kładli się w razie wystąpienia objawów obniżonego ciśnienia tętniczego, choć objawy te nie zawsze mają charakter hipotonii ortostatycznej. 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 terazosyny chlorowodoru 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 produktów leczniczych zawierających terazosynę 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 produktów leczniczych blokujących receptory α_1 -adrenergiczne.

Operacja zaćmy

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki obserwowano podczas operacji zaćmy u niektórych pacjentów leczonych w tym czasie lub w przeszłości produktami leczniczymi blokującymi receptory α_1 -adrenergiczne. 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 produktami leczniczymi 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 produktów leczniczych 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 terazosyny chlorowodorkiem 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.

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, dawka terazosyny musi zostać zmniejszona lub należy przerwać przyjmowanie tego produktu leczniczego. 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ produkt leczniczy metabolizowany jest w wątrobie, należy stosować go ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaleca się ostrożność podczas podawania terazosyny w skojarzeniu z produktami leczniczymi, 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 nasilającego zaburzenia czynności nerek działania terazosyny.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 110 mg laktozy jednowodnej.

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

Tabletka 5 mg zawiera żółcień pomarańczową (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

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, produktami leczniczymi 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 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 terazosyny chlorowodorkiem w ramach kontrolowanych placebo badań klinicznych metodą podwójnie ślepej próby.

Nadciśnienie tętnicze

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

Terazosyny chlorowodorek podawano również pacjentom stosującym równocześnie inne produkty lecznicze. Chociaż nie były to formalne badania wzajemnego oddziaływania produktów leczniczych, nie stwierdzono w nich interakcji. Terazosyny chlorowodorek stosowano u co najmniej 50 pacjentów przyjmujących jednocześnie następujące leki lub grupy produktów leczniczych:

- Przeciwbólowe i (lub) przeciwzapalne (np. acetaminofen, aspiryna, kodeina, ibuprofen, indometacyna);
- antybiotyki (np. erytromycyna, trimetoprym, sulfametoksazol);
- antycholinergiczne i (lub) sympatykomimetyczne (np. fenylefryny chlorowodorek, fenylpropanolaminy chlorowodorek, pseudoefedryny chlorowodorek);
- produkty lecznicze stosowane w dzień (np. allopuryinol);
- przeciwhistaminowe (np. chlorfenyramina);
- produkty lecznicze działające na układ krążenia (np. atenolol, hydrochlorotiazyd, metyklotiazyd, propranolol);
- kortykosteroidy;
- produkty lecznicze działające na przewód pokarmowy (np. produkty lecznicze neutralizujące pH soku żołądkowego);
- produkty lecznicze przeciwcukrzycowe;
- produkty lecznicze uspokajające i anksjolityczne (np. diazepam).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania terazosyny chlorowodorku w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi ciśnienie tętnicze (np. produktami leczniczymi blokującymi kanały wapniowe), aby uniknąć znacznego niedociśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego stosowania leku moczopędnego lub innego produktu leczniczego o działaniu hipotensyjnym może być konieczne zmniejszenie i ponowne dostosowanie dawki terazosyny chlorowodorku.

Inhibitory PDE-5

Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy-5 (PDE-5) (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil) i produktu leczniczego Setegis 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 teratogennego w badaniach na zwierzętach, nie przeprowadzono odpowiednich, kontrolowanych badań u kobiet w ciąży i nie ustalono bezpieczeństwa stosowania terazosyny chlorowodoru 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 terazosyny chlorowodorek przenika do mleka matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka ludzkiego, należy zachować ostrożność podczas stosowania terazosyny chlorowodoru u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Setegis 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 powtórny rozpoczęciu leczenia, należy poinformować pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych. W późniejszym okresie możliwość prowadzenia pojazdów powinna być ustalana indywidualnie.

4.8 Działania niepożądane

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 chlorowodoru w nadciśnieniu tętniczym; 2) częstość występowania $\geq 5\%$ w badaniach klinicznych stosowania terazosyny chlorowodoru 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 ($>1/10,000, <1/1,000$)

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	Konwencja MedDRA	Terazosyny	Placebo N = 360
------------------------	------------------	------------	-----------------

narządów	dot. częstości dla działań niepożądanych terazosyny chlorowodoru	chlorowoderek N = 636	
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%
Hipotensja ortostatyczna	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 i nieżyt 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

Trombocytopenia

Zaburzenia immunologiczne

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 terazosyny chlorowodorek podawano raz na dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu hipotensyjnym, 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 terazosyny chlorowodorek wynosiła co najmniej 5%, gdy częstość występowania w grupie otrzymującej terazosyny chlorowodorek 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 terazosyny chlorowodorek, niż u pacjentów otrzymujących placebo. Podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowano w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych produktu leczniczego 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	Konwencja MedDRA dot. częstości dla działań niepożądanych terazosyny chlorowodoru	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 Depresja	Niezbyt często Niezbyt często	0,6% 0,3%	0,2% 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 terazosyny chlorowoderek 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 terazosyny chlorowoderek, w porównaniu do 4,2% z 506 pacjentów, którym podawano placebo.

Tabela 3

Przerwanie leczenia podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych stosowania produktu leczniczego w nadciśnieniu tętniczym

Klasyfikacja układów i narządów	Konwencja MedDRA dot. częstości dla działań niepożądanych terazosyny chlorowodorku	Terazosyny chlorowoderek 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 terazosyny chlorowodorek.

Następujące dodatkowe działania niepożądane zgłosił co najmniej 1% z 1987 pacjentów, którzy otrzymywali terazosyny chlorowodorek 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, nieżyt błon śluzowych nosa, zakażenie układu moczowego (szczególnie u pacjentek po menopauzie)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Trombocytopenia, zaburzenia immunologiczne, 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

Uraz, zatrucie i zespół wiotkiej tęczówki

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 chlorowodoru 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 produkty lecznicze 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 urologiczne, leki stosowane w terapii łagodnego przerostu gruczołu krokowego

Kod ATC: G04C A03

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 produktu leczniczego 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 moczniowego krwi, próby czynnościowe wątroby i elektrolity. Analiza wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych po podaniu terazosyny chlorowodoru 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

Wchłanianie

Terazosyna jest szybko i niemal w całości wchłaniana z przewodu pokarmowego (80-100%), zaś równoczesne przyjmowanie posiłków nie ma wpływu lub ma niewielki wpływ na jej absorpcję. W przypadku terazosyny efekt pierwszego przejścia jest bardzo ograniczony, a biodostępność bliska 90%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1 h po podaniu, a następnie ulega zmniejszeniu. Okres półtrwania wynosi około 12 h.

Dystrybucja

Substancja silnie wiąże się z białkami osocza (90-94%), a ilość związanego produktu leczniczego jest stała w obserwowanym klinicznie zakresie stężeń. Wiązanie z białkami jest niezależne od łącznego stężenia substancji czynnej.

Metabolizm

Metabolizm terazosyny zachodzi w wątrobie. Jeden z czterech znanych metabolitów jest farmakologicznie aktywny.

Eliminacja

Około 10 % podanej dawki jest wydalane w postaci związku macierzystego z moczem a 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.

Liniowość lub nieliniowość

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

Początek działania terazosyny przypada mniej więcej w 15 minut po podaniu pojedynczej dawki. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu godziny, zaś szczyt działania przypada 2-3 godziny po przyjęciu produktu leczniczego. Czas działania substancji czynnej wynosi do 24 godzin.

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 atrofię 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. WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (110 mg w tabletkach 2 mg i 5 mg)

Skrobia modyfikowana

Powidon K-30

Magnezu stearynian

Talk

Dodatkowo tabletki 2 mg zawierają jako barwnik żółcień chinolinową (E104), a tabletki 5 mg żółcień pomarańczową (E110).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowań

30 tabletek (3 x 10 tabletek) w blistrach z Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PPODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC.,
H-1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38,
WĘGRY

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

tabletki 2 mg: 8918

tabletki 5 mg: 8919

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 sierpnia 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 lipiec 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĄŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO