SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terazosab 1 mg tabletten
Terazosab 2 mg tabletten
Terazosab 5 mg tabletten
Terazosab 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De actieve substantie is terazosine. Ze is aanwezig in de vorm van terazosine hydrochloridedihydraat.
Een 1 mg Terazosab-tablet bevat 1 mg terazosine.
Een 2 mg Terazosab-tablet bevat 2 mg terazosine.
Een 5 mg Terazosab-tablet bevat 5 mg terazosine.
Een 10 mg Terazosab-tablet bevat 10 mg terazosine.

Hulpstoffen met bekend effect: lactose.
Een tablet Terazosab 1 mg bevat 128,56 mg lactose
Een tablet Terazosab 2 mg bevat 127,28 mg lactose
Een tablet Terazosab 5 mg bevat 123,07 mg lactose
Een tablet Terazosab 10 mg bevat 117,68 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten
Terazosab 1 mg: witte tabletten
Terazosab 2 mg: gele tabletten
Terazosab 5 mg: bruine tabletten
Terazosab 10 mg: blauwe tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Terazosine alleen gebruikt, of in combinatie met een ander antihypertensivum is aangewezen voor de behandeling van hypertensie.
Monotherapie met terazosine alleen is aangewezen voor het verlichten van bepaalde symptomen van een benigne prostaathyperplasie (BPH).
Terazosab is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot 64 jaar.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering
De dosering van Terazosab moet aangepast worden in functie van de respons van de bloeddruk van de patiënt.

Hypertensie
Aanvangsdosis:
De startdosis voor alle patiënten bedraagt 1 mg bij het slapengaan.

Men moet zich strikt aan deze aanvangsdosis houden om geen risico op een syncope te lopen.

Overige doses:
De eenmalige dagelijkse dosis mag met intervallen van ongeveer een week worden verdubbeld om het gewenste resultaat te bereiken.
De aanbevolen onderhoudsdosis bij hypertensie bedraagt 2 tot 10 mg eenmaal daags. Bij sommige patiënten kan er echter indien nodig een verhoging van deze dosering worden overwogen. De gebruikelijke maximale dosis is 20 mg per dag in een enkele dosis of verdeeld over twee doses.
Indien de behandeling gedurende verschillende dagen of langer opgeschort is, dient de patiënt opnieuw te starten met de aanvangsdosis.

Benigne prostaathyperplasie
Aanvangsdosis:
De aanbevolen aanvangsdosis voor alle patiënten bedraagt 1 mg bij het slapengaan.
Men moet zich strikt aan deze aanvangsdosis houden om geen risico op een syncope te lopen.

Overige doses:

Na een periode van 3 dagen aan 1 mg, kan de dosis worden verdubbeld tot 2 mg per dag. Na in totaal 14 dagen behandeling mag men deze opvoeren tot 5 mg per dag, in functie van de respons.

De gebruikelijke aanbevolen dosering is 5 mg éénmaal daags.

Deze dosis mag geleidelijk verhoogd worden tot het gewenste resultaat is bereikt. De maximale dosis bedraagt 20 mg/dag.

Als de behandeling gedurende enkele dagen of meer wordt gestaakt, dan moet daarna opnieuw met de aanvangsdosis worden gestart.

Ouderen

Terazosab is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot 64 jaar. Bij oudere patiënten moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en moet elke verhoging van de dosis nauwgezet opgevolgd worden. Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten bij het toedienen van de eerste dosis, bij dosisverhoging of bij de herinvoering van het geneesmiddel na een onderbreking van de behandeling, vanwege de hoge incidentie van posturale (orthostatische) hypotensie in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.4)

Patiënten met leverinsufficiëntie

De dosering moet worden aangepast in geval van leverfunctiestoornissen. De dosis terazosine moet met extra voorzorg worden getitreerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen omdat terazosine uitgebreid levermetabolisme ondergaat en voornamelijk wordt uitgescheiden door de galwegen. Omdat er geen klinische ervaring beschikbaar is bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, wordt het gebruik van terazosine niet aanbevolen bij deze patiënten.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Uit farmacokinetische studies blijkt dat patiënten met een verstoorde nierfunctie geen aanpassing nodig hebben in de aanbevolen doseringen.

Gebruik met thiazidediuretica en andere antihypertensiva

Bij het toevoegen van een thiazidediureticum of een ander antihypertensivum aan de behandelingskuur van de patiënt, moet de dosis Terazosab worden verlaagd en moet er, indien nodig, een nieuwe titratie worden uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer Terazosab wordt toegediend in combinatie met thiaziden of andere antihypertensiva omdat er zich hypotensie kan ontwikkelen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen meldingen over de werkzaamheid en veiligheid van terazosine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Daarom wordt het gebruik van dit geneesmiddel niet aanbevolen voor deze groep.

Wijze van toediening

Alleen geschikt voor oraal gebruik

De tabletten moeten worden ingenomen met voldoende vloeistof (bijv. een glas water).

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Bekende gevoeligheid voor andere alfa-adrenoceptorblokkers.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van urinelozingssyncope.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Farmacokinetische studies geven aan dat patiënten met een verstoorde nierfunctie geen aanpassing van de aanbevolen dosis vereisen. Er is geen bewijs dat terazosine nierfunctiestoornissen verergert.

Zoals met alle alfa1-receptor blokkers, moet terazosine met voorzichtigheid toegediend worden bij patiënten met acute hartinsufficiëntie.

Vanwege het risico op een overmatige afname van de bloeddruk, is er voorzichtigheid geboden bij de gelijktijdige toediening van terazosine en thiaziden of andere antihypertensiva. Als er een thiazidediureticum of een ander antihypertensivum wordt toegevoegd aan de behandeling met terazosine, dan moet de dosis terazosine worden verlaagd of moet het gebruik van het geneesmiddel worden stopgezet. Een nieuwe dosistitratie is essentieel. Wanneer terazosine wordt toegevoegd aan andere antihypertensiva, dan moet de dosis van de andere antihypertensiva worden verlaagd vóór het begin van de behandeling en aangepast nadat de inname van terazosine wordt stopgezet.

Leverfunctiestoornis:

Er is ook voorzichtigheid geboden wanneer terazosine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het levermetabolisme kunnen beïnvloeden. Omdat het geneesmiddel in de lever wordt gemetaboliseerd, dient het alleen met voorzorg te worden gebruikt bij patiënten met reeds aanwezige leverfunctiestoornissen.

Laboratoriumtesten: kleine maar statistisch significante afnames in hematocriet, hemoglobine, witte bloedcellen, totaal eiwit en albumine werden geobserveerd in gecontroleerde klinische studies. Deze laboratoriumbevindingen suggereren de mogelijkheid van hemodilutie. Een behandeling met terazosine tot 24 maanden had geen significant effect op de concentraties prostaatspecifiek antigeen (PSA).

Als de toediening gedurende meer dan een aantal dagen wordt stopgezet, dan dient de behandeling opnieuw worden opgestart met het aanvangsdosisschema.

Gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase-5-remmers (bv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en terazosine kan symptomatische hypotensie veroorzaken bij sommige patiënten. Om het risico te verminderen op het ontwikkelen van posturale hypotensie, moet de patiënt stabiel zijn op behandeling met alfa-adrenoceptorblokkers voordat er wordt begonnen met het gebruik van fosfordiësterase-5-remmers.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Prostaatkanker en benigne prostaathyperplasie kunnen dezelfde symptomen veroorzaken. Voor aanvang van de behandeling moet prostaatkanker uitgesloten worden.

Syncope en orthostatische hypotensie
Net als alle andere alfa-adrenerge antagonisten kan terazosine een syncope, een plots bewustzijnsverlies veroorzaken. Dit voorval is waargenomen bij ongeveer 1% van de patiënten die aan de klinische studies voor hypertensie deelnamen, en bij 0,7% van de patiënten die in de klinische studies voor benigne prostaathyperplasie werden opgenomen.
In de meeste gevallen werd het toegeschreven aan een overdreven sterke orthostatische hypotensie, hoewel de syncope in enkele gevallen door een ernstige tachycardie, met een hartslag van 120 tot 160 slagen per minuut werd voorafgegaan.

Deze syncope doet zich enkele minuten na de eerste inname van het geneesmiddel voor, of wanneer de dosis te snel wordt verhoogd, of opnieuw wanneer het product gelijktijdig met een ander antihypertensivum wordt gebruikt.

Men kan dit optreden van syncope controleren door de aanvangsdoses te beperken tot 1 mg bij het slapengaan; vervolgens dient de dosering geleidelijk te worden verhoogd en moet er uiterst voorzichtig te werk worden gegaan bij het voorschrijven van een ander antihypertensivum.

Als er een syncope optreedt, moet men de patiënt neerleggen en de passende behandeling geven.
Een alfablokker mag niet toegediend worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van urinelozingssyncope. Hoewel een syncope het ergste effect is van een bloeddrukval, komen andere symptomen zoals vertigo, licht gevoel in hoofd en hartkloppingen vaker voor.

Posturale (orthostatische) hypotensie
Posturale hypotensie is gemeld bij patiënten die terazosine ontvangen voor de symptomatische behandeling van urinewegobstructie veroorzaakt door BPH. In deze gevallen was de incidentie van posturale hypotensievoorvallen hoger bij patiënten van 65 jaar en ouder (5,6%) dan die bij patiënten jonger dan 65 jaar (2,6%) (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8).

Cataractoperatie
Gevallen van intraoperatief 'floppy iris'-syndroom (gekenmerkt door een weke iris die loskomt naar aanleiding van een intraoperatieve irrigatie, in combinatie met een progressieve miose tijdens de operatie ondanks de preoperatieve dilatatie met mydriatische agentia en een potentiële prolapsus van de iris in de nabijheid van de faco-emulsificatie incisies) werden vastgesteld tijdens cataractoperaties bij patiënten die behandeld werden of waren met alfa-1-blokkers. De oogchirurg zal eventueel de chirurgische techniek aanpassen (bijv. het gebruik van haakjes voor de iris, dilaterende spillen voor de iris of visco-elastische substanties). Het stopzetten van de behandeling met alfa-1-blokkers voor de chirurgische procedure lijkt geen voordeel op te leveren.

<u>Pediatrische patiënten</u>
De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen is nog niet bepaald. Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van terazosine bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar.

Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Terazosab-tabletten hebben een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten met een actief leven moeten met voorzichtigheid behandeld worden (zie rubriek 4.7).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij patiënten met hypertensie werden geen onverwachte interacties vastgesteld toen terazosine werd toegediend in combinatie met diuretica en verschillende alfablokkers. De gelijktijdige toediening van terazosine en andere antihypertensiva (bv. calciumantagonisten) dient evenwel met voorzichtigheid te gebeuren om het risico op een significante hypotensie te vermijden. Indien er aan de behandeling een diureticum of ander antihypertensivum wordt toegevoegd, kan het nodig zijn de dosis te verminderen of over te gaan tot hertitratie.

Bij patiënten met benigne prostaathyperplasie werd er een interactie vastgesteld met angiotensine-converting enzyme inhibitor (ACE-remmers) of diuretica (meer uitgesproken vertigo en aanverwante effecten).

Gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase-5-remmers (bv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en Terazosab kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4). Om het risico op het ontwikkelen van posturale hypotensie te minimaliseren, moet de behandeling met alfa-adrenoceptorblokker stabiel zijn voordat het gebruik van fosfodiësterase-5-remmers wordt gestart.

Terazosine kan een interactie hebben met algemene anesthetica (kans op instabiele bloeddruk). Net als bij andere antihypertensiva, kunnen niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen het antihypertensieve effect van terazosine verminderen.

Doxazosine, een antihypertensivum verwant aan terazosine, werd tijdens de ALLHAT-studie (vergelijking van 4 antihypertensiva: chloortalidon, doxazosine, lisinopril en amlodipine) gestopt, omwille van een verhoogde frequentie van de hartdecompensatie zonder stijging van de mortaliteit.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

<u>Zwangerschap</u>

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Terazosine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Terazosab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of terazosine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Terazosab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd naar het effect op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Resultaten van dieronderzoek duiden niet op beïnvloeding van fertiliteit bij klinisch relevante dosis (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Terazosab-tabletten hebben een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid, licht gevoel in hoofd of slaperigheid kunnen optreden bij de aanvangsdosis of in verband met vergeten doses en het opnieuw opstarten van de behandeling met terazosine. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die voertuigen besturen of zware machines bedienen.

Patiënten moeten het besturen van voertuigen, het uitvoeren van gevaarlijke taken en het bedienen van machines vermijden gedurende een periode van 12 uur na de eerste inname van het geneesmiddel en bij elke verhoging van de dosering (risico op syncope) (zie rubriek 4.4).

4.8. Bijwerkingen

Terazosine kan overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylactische reacties) veroorzaken. Een variant van het kleine pupil syndroom, bekend als intraoperatief 'floppy iris'-syndroom (IFIS), is gemeld tijdens een staaroperatie in combinatie met alfa-1-blokkers. Terazosine kan aritmie, orthostatische hypotensie en bloedneus veroorzaken.

De bijwerkingen die zijn geassocieerd met terazosine hydrochloride dihydraat worden hieronder vermeld, gerangschikt volgens systeemorgaanklasse en frequentie.

Bijwerkingen treden met name op in het begin van de behandeling en bij een verhoging van de dosis.

De bijwerkingen worden hieronder vermeld per orgaanklasse en volgens deze conventie over de frequentie:

Zeer vaak: (≥1/10)

Vaak: (≥1/100, <1/10)

Soms: (≥1/1.000, <1/100)

Zelden: (≥1/10.000, <1/1.000)

Zeer zelden: (<1/10.000)

Niet bekend - kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Gemelde bijwerkingen van terazosine uit meerdere bronnen, waaronder klinische studies en spontane meldingen

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	rinitis, sinusitis,
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reacties)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	jicht
Psychische stoornissen	Niet bekend	verminderd libido, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	hoofdpijn, angst, insomnie, somnolentie, zenuwachtigheid, paresthesie, syncope, vertigo
Oogaandoeningen	Niet bekend	wazig zicht, amblyopie, conjunctivitis, intraoperatief 'floppy iris'-syndroom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend	Gehoorstoornissen, tinnitus
Hartaandoeningen	Niet bekend	hartkloppingen, aritmieën, dyspneu
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypotensie, posturale hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	epistaxis, neusverstopping, hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	eructatie, misselijkheid, braken, constipatie, diarree, droge mond, dyspepsie, buikpijnen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	pruritus, uitslag angio-oedeem, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	spierpijn, nekpijn, schouderpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	pollakisurie, incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	erectiestoornissen, verminderd libido, priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	pyrexie, pijn op de borst, asthenie, vermoeidheid, perifeer oedeem, gezichtsoedeem
Onderzoeken	Niet bekend	gewichtstoename, afwijkende bloedanalyse en levertesten

Er zijn geen klinisch relevante effecten op de concentratie prostaatspecifiek antigeen (PSA) gemeld tot 24 maanden na de behandeling met terazosine.

Andere bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische studies of na het op de markt brengen, maar waarvan het niet duidelijk is of ze geassocieerd kunnen worden met het gebruik van terazosine zijn onder andere prikkelbaarheid, hallucinaties, angina pectoris en cardiovasculaire collaps.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Bijzonder gevoelige patiënten kunnen na de toediening van de aanvangsdosis Terazosab (1 mg) tekenen van overdosering vertonen. Deze tekenen kunnen zich ook voordoen als de dosering te snel wordt opgevoerd.

Symptomen:

Gewoonlijk wordt de overdosering voorafgegaan door voorafgaande symptomen, zoals vermoeidheid, duizeligheid en overmatig zweten. Deze treden ongeveer 30 tot 90 minuten na de inname van het geneesmiddel op.
Het bewust of per ongeluk innemen van een massale dosis van het product kan ook aanleiding geven tot een overdosering.

De symptomen van de overdosering zijn deze van een orthostatische hypothensie, wat syncope kan omvatten als de patiënt blijft staan. In geval van een aanzienlijke overdosering en het uitblijven van dringende hulpmaatregelen kan de patiënt in een shocktoestand terechtkomen.

Management

In het geval van inname van een massale hoeveelheid moet men zo snel mogelijk in een ziekenhuis een aspiratie en maagspoeling laten uitvoeren.
Het sterk aan eiwitten gebonden terazosine laat zich niet dialyseren.
De behandeling moet gericht zijn op het snel herstellen van het hartminuutvolume en de bloedtoevoer naar de weefsels. Gaat het om een lichte overdosering, dan zullen de symptomen verdwijnen door de patiënt neer te leggen met de benen omhoog.

Volstaan deze maatregelen niet, dan moet de patiënt onmiddellijk naar een ziekenhuis worden overgebracht.
Het beschikbare bloedvolume moet met behulp van een vloeistofinfuus (isotonische oplossingen, plasmasubstituut, plasma) en zo nodig door het i.v. inspuiten van vasopressoren, zoals noradrenaline, worden vergroot. Noradrenaline dient i.v. via een verblijfskatheter te worden toegediend om elk risico op extravasatie met afsterving van weefsel te vermijden.

Begin met een infusie van 4 mg noradrenaline in 1 liter oplossing om de systolische arteriële druk op ongeveer 90 mmHg te houden.

De noradrenalineconcentratie van de oplossing kan worden verhoogd als een debiet van 4 µg/minuut (= 1 ml van bovenstaande oplossing) niet volstaat, maar het debiet mag echter nooit 15 µg/minuut overschrijden.
De circulatie mag als behoorlijk worden beschouwd, als de urineproductie op 0,5 ml/minuut gehandhaafd blijft.
De vasopressoren moeten in de laagst mogelijke doeltreffende dosis en zo kort mogelijk worden toegediend.
Het wordt aanbevolen om de vocht- en elektrolytenbalans van de patiënt nauwlettend in het oog te houden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddel voor benigne prostaathyplasie, alfa-adrenerge receptorantagonist, ATC-code: G04CA03

De dierlijke farmacologie toonde aan dat terazosine de perifere vaatweerstand verlaagt, voornamelijk door de adrenerge alfa-1-receptoren te blokkeren.

Bij de mens wordt de systolische en diastolische bloeddruk verlaagd en dat zowel in liggende als staande houding.

Terazosine heeft een sterker effect op de diastolische bloeddruk.

Over het algemeen gaan deze veranderingen niet met een reflex tachycardie gepaard.
Studies hebben uitgewezen dat een blokkering van de adrenerge alfa-1-receptoren de mictie bevordert bij patiënten met een chronische blaasobstructie of een benigne prostaathyperplasie.

De symptomen van een benigne prostaathyperplasie zijn doorgaans te wijten aan een vergroting van de prostaat en aan een toename van de tonus van de gladde spieren aan de uitgang van de blaas en prostaat, die door adrenerge alfa-1-receptoren worden gereguleerd.

In vitro-studies brachten aan het licht dat terazosine in de prostaat van de mens de contracties die door fenylefrine worden opgewekt, blokkeert. Klinische studies hebben aangetoond dat terazosine de mictie verbetert en de symptomen verminderen van patiënten die lijden aan benigne prostaathyperplasie.
Patiënten die met terazosine worden behandeld, vertonen vaak een gewichtstoename.

Tijdens gecontroleerde klinische studies werd bij de patiënten die met terazosine werden behandeld, een significante verhoging ten opzichte van de baseline vastgesteld van de high-density-lipoproteïnen en van de HDL/LDL-verhouding.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Terazosine wordt goed geabsorbeerd (80-100%). Terazosine heeft een minimaal 'First pass'-effect en vrijwel de volledige dosis van terazosine is systematisch beschikbaar. De plasmaconcentratie van het onverdunde geneesmiddel bereikt het maximum na 1 uur na toediening en neemt daarna geleidelijk af met een halveringstijd van ongeveer 12 uur. Voedsel heeft weinig of geen effect op de biologische beschikbaarheid.

Distributie

Het geneesmiddel is sterk gebonden aan plasmaproteïnen (ongeveer 90-94%). De proteïnebinding is constant binnen het klinische waargenomen concentratiegebied.

Biotransformatie

Het wordt door de lever gemetaboliseerd. Het levermetabolisme is uitgebreid met een belangrijke biliaire eliminatie.

Eliminatie

Ongeveer 40% van de toegediende dosis wordt geëlimineerd via de urine en 60% via de faeces. Het geneesmiddel wordt in hoge mate gebonden aan plasmaproteïnen.
Van de orale toegediende dosis terazosine wordt ongeveer 10% via de urine en 20% via de faeces uitgescheiden als werkzaam bestanddeel.

Lineariteit / non-lineariteit

Na orale dosering van terazosine nemen AUC en C_{max} toe in proportie met de dosis over het aanbevolen dosisbereik (2-10 mg).

Leverinsufficiëntie

De dosis terazosine dient getitreerd te worden met uiterste voorzichtigheid bij patiënten met een verminderde leverfunctie omdat terazosine een uitgebreid levermetabolisme ondergaat en omdat het voornamelijk uitgescheiden wordt door de galwegen.

Nierinsufficiëntie

Klinisch belangrijke veranderingen in de farmacokinetiek van terazosine bij patiënten met een verminderde nierfunctie werden tot op heden niet waargenomen.

Ouderen

De eliminatie halfwaardetijd kan langer worden en de plasmaklaring van het geneesmiddel kan verminderen bij patiënten van 70 jaar en ouder.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op speciale risico's voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie.
Er is geen bewijs gemeld van enig genotoxisch effect van terazosine uit *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken van het mutageen potentieel van de stof.

Verlaagde vruchtbaarheid en testikelatrofie werden vastgesteld bij ratten na herhaalde toediening van doseringen van respectievelijk 30 en 40 mg/kg/dag (≥ 13 keer hoger dan de maximale aanbevolen dosis voor mensen; 20 mg/patiënt van 50 kg) maar niet bij diegenen die 8 mg/kg/dag (3,6 keer de maximum aanbevolen dosis voor mensen) kregen toegediend.

Foetale resorptie, verlaagd foetusgewicht en verhoogde incidentie van boventallige ribben werden waargenomen bij nakomelingen van konijnen die 60 mg/kg/dag kregen toegediend (54 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen). Bij ratten werd foetale resorptie en een daling van de postnatale overleving geobserveerd bij toediening van respectievelijk 480 en 120 mg/kg/dag (216 en 54 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen).

Carcinogeniciteit:
Terazosine hydrochloride toegediend in de voeding van ratten werd geassocieerd met een statistisch significante toename van goedaardige bijniermergtumoren bij mannelijke ratten die werden blootgesteld aan een dosis van 250 mg/kg. Deze dosis is 112 maal de maximale aanbevolen humane dosis. Vrouwtjesratten werden niet beïnvloed. Een maximaal getolereerde dosis van 32 mg/kg/dag van terazosine hydrochloride toegevoegd in de voeding gedurende twee jaar was niet oncogeen bij muizen. Tal van andere diverse farmaceutische en chemische verbindingen zijn ook in verband gebracht met goedaardige bijniermergtumoren bij mannelijke ratten zonder ondersteunend bewijs voor carcinogeniteit bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Terazosab 1 mg tabletten:
Lactose – maïszetmeel – gepregelatiniseerd zetmeel – talk – magnesiumstearaat
Terazosab 2 mg tabletten:
Lactose – maïszetmeel – gepregelatiniseerd zetmeel – talk – magnesiumstearaat – chinoline geel-aluminiumlak (E104)
Terazosab 5 mg tabletten:
Lactose – maïszetmeel – gepregelatiniseerd zetmeel – talk – magnesiumstearaat – Kleurstof Ijzeroxide gebrande Sienna (E172)
Terazosab 10 mg tabletten:
Lactose – maïszetmeel – gepregelatiniseerd zetmeel – talk – magnesiumstearaat – Kleurstof Blauw FD&C No. 2 Lak (E132)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Terazosab 1 mg: doos met 10 tabletten in PVC-PVDC-aluminium blisterverpakking.
Terazosab 2 mg, Terazosab 5 mg en Terazosab 10 mg: doos met 28 of 84 tabletten PVC/PVDC-aluminium blisterverpakking.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublin 9
D09 V504
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Terazosab 1 mg tabletten: BE220035
Terazosab 2 mg tabletten: BE220044
Terazosab 5 mg tabletten: BE220053
Terazosab 10 mg tabletten: BE220062

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 januari 1985

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026