

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hytrin 1 mg tabletten
Hytrin 2 mg tabletten
Hytrin 5 mg tabletten
Hytrin 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is terazosine. Het is aanwezig onder de vorm van terazosine hydrochloride dihydraat.

Een 1 mg Hytrin tablet bevat 1 mg terazosine.
Een 2 mg Hytrin tablet bevat 2 mg terazosine.
Een 5 mg Hytrin tablet bevat 5 mg terazosine.
Een 10 mg Hytrin tablet bevat 10 mg terazosine.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten
Hytrin 1 mg: witte tabletten
Hytrin 2 mg: gele tabletten
Hytrin 5 mg: huidkleurige tabletten
Hytrin 10 mg: blauwe tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hytrin in monotherapie of in combinatie met een ander antihypertensivum is geïndiceerd voor de behandeling van hypertensie.

Hytrin in monotherapie is geïndiceerd om bepaalde symptomen van benigne prostaathyperplasie te verlichten.

Hytrin 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 Hytrin moet worden aangepast aan de individuele bloeddrukrespons van de patiënt.

Wijze van toediening

Hypertensie

Initiële dosis:

De startdosis voor alle patiënten is 1 mg bij het slapengaan.

Deze dosis moet strikt worden gerespecteerd om het risico op syncope te vermijden.

Overige doses:

De eenmalige dagdosis kan met intervallen van ongeveer één week worden verdubbeld om het gewenste resultaat te verkrijgen.

De aanbevolen onderhoudsdosis is 1 tot 5 mg/dag. Bij sommige patiënten kan zonnodig echter een verhoging van deze dosis worden overwogen.

Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een dosis tot 20 mg per dag, wat de maximale aanbevolen dagelijkse dosis is.

Als de behandeling gedurende een aantal dagen of langer wordt gestaakt, moet daarna opnieuw met de initiële dosis worden gestart.

Benigne prostaathyperplasie

Initiële dosis:

De aanbevolen initiële dosis voor alle patiënten is 1 mg bij het slapengaan.

Deze dosis moet strikt worden gerespecteerd om het risico op syncope te vermijden.

Overige doses:

Na een periode van 3 dagen bij 1 mg, mag de dosis worden verdubbeld naar 2 mg per dag. Na een totaal van 14 dagen behandeling, kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 5 mg per dag, afhankelijk van de respons.

De gebruikelijke aanbevolen dosis is 5 mg eenmaal per dag.

Deze dosis kan geleidelijk worden verhoogd tot er resultaat wordt verkregen. De maximale dosis is 10 mg/dag.

Als de behandeling gedurende een aantal dagen of langer wordt gestaakt, moet daarna opnieuw met de initiële dosis worden gestart.

Ouderen

Bij ouderen moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden, en verhogingen moeten onder nauw toezicht gebeuren. Als gevolg van het optreden van orthostatische hypotensie bij ouderen, is voorzichtigheid geboden wanneer terazosine wordt toegediend bij deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De dosering moet worden aangepast in geval van een verstoorde leverfunctie. De dosis terazosine moet met bijzondere voorzichtigheid worden getitreerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie omdat terazosine extensief door de lever gemetaboliseerd wordt en hoofdzakelijk door de galwegen wordt uitgescheiden. Daar er bij patiënten met ernstige verminderde leverfunctie geen klinische ervaring beschikbaar is, wordt het gebruik van terazosine bij deze patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met een verminderde nierfunctie
Farmacokinetische studies tonen aan dat de aanbevolen doseringen bij patiënten met verminderde nierfunctie niet moeten worden aangepast.

Gebruik met thiazidediuretica en andere antihypertensiva
Wanneer een thiazidediureticum of een ander antihypertensivum aan het regime van een patiënt wordt toegevoegd, moet de dosis Hytrin worden verlaagd en moet er zonnodig een hertitratie worden uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer Hytrin wordt toegediend met thiazides of andere antihypertensiva vanwege van het risico op hypotensie.

Pediatri sche patiënten

Er zijn geen meldingen betreffende de werkzaamheid en veiligheid van terazosine bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van dit geneesmiddel wordt derhalve niet aanbevolen voor deze groep.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor oraal gebruik

De tabletten moeten met voldoende vloeistof (bv. één glas water) worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende overgevoeligheid voor andere alfablokkers.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van urinelozings syncope.
- Hypotensie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Farmacokinetische studies tonen aan dat de aanbevolen dosering bij patiënten met verminderde nierfunctie niet moet worden aangepast. Er zijn geen aanwijzingen dat terazosine een verminderde nierfunctie verergert.

Voorzichtigheid is eveneens aanbevolen wanneer terazosine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het levermetabolisme kunnen beïnvloeden.

Daar het geneesmiddel door de lever wordt gemetaboliseerd, mag het alleen met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bestaande verminderde leverfunctie.

Zoals met alle alfa-1-blokkers moet terazosine voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met congestief hartfalen.

Als gevolg van het risico op een bovenmatige daling in de bloeddruk, is voorzichtigheid geboden bij de gelijktijdige toediening van terazosine en thiazides of andere antihypertensiva. Als een thiazidediureticum of een ander antihypertensivum wordt toegevoegd tijdens de behandeling met terazosine, moet de dosis terazosine worden verlaagd en indien nodig, moet er een hertitratie worden uitgevoerd. Wanneer terazosine samen met andere antihypertensiva wordt toegediend, moet de dosis van de andere antihypertensiva worden verlaagd voordat de therapie wordt gestart en worden aangepast na stopzetting van terazosine.

Laboratoriumtests: In gecontroleerde klinische studies werden geringe, maar statistisch significante dalingen genoteerd in de waarden voor hematocriet, hemoglobine, het aantal

witte bloedcellen, totale eiwitten en albumine. Deze laboratoriumbevindingen veronderstellen een mogelijke hemodilutie. Een behandeling met terazosine gedurende een periode tot 24 maanden had geen significant effect op de waarden van het prostaatspecifieke antigeen (PSA).

Als de toediening gedurende meer dan een aantal dagen wordt gestaakt, moet de therapie opnieuw worden ingesteld met het initiële doseerschema.

Bij bepaalde patiënten kan het gelijktijdige gebruik van fosfodiësterase-5-remmers (bv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en terazosine aanleiding geven tot symptomatische hypotensie.

Bij patiënten die terazosine krijgen voor de symptomatische behandeling van urinewegobstructie als gevolg van BPH zijn gevallen van posturale hypotensie gemeld. In deze gevallen was de incidentie van posturale hypotensie voorvallen hoger bij patiënten van 65 jaar en ouder (5,6%) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (2,6%). Om het risico op het ontwikkelen van posturale hypotensie te verminderen, moet de patiënt stabiel reageren op de therapie met alfablokkers voordat met het gebruik van fosfodiësterase-5-remmers wordt gestart.

Hytrin tabletten bevatten lactose en mogen derhalve niet worden toegediend aan patiënten met aangeboren galactosemie, lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Prostaatkanker en benigne prostaathyperplasie kunnen dezelfde symptomen veroorzaken. Prostaatkanker moet worden uitgesloten voorafgaand aan de behandeling.

Syncope en orthostatische hypotensie

Terazosine kan, net als andere adrenerge alfa-antagonisten, syncope en plots bewustzijnsverlies veroorzaken. Dit voorval werd waargenomen bij ongeveer 1% van de patiënten die deelnamen aan klinische studies voor hypertensie en bij 0,7% van de patiënten die deelnamen aan klinische studies voor benigne prostaathyperplasie. In de meeste gevallen was dit toe te schrijven aan bovenmatige orthostatische hypotensie, hoewel de episode van syncope in enkele gevallen werd voorafgegaan door ernstige tachycardie met een hartslag van 120 tot 160 slagen per minuut.

De episode van syncope treedt op binnen enkele minuten na de inname van de initiële dosis van het geneesmiddel of wanneer de dosis te snel wordt verhoogd, of opnieuw wanneer het product gelijktijdig met andere antihypertensiva wordt gebruikt.

De syncope kan worden behandeld door de initiële dosis tot 1 mg bij het slapengaan te beperken; de dosering moet vervolgens geleidelijk worden verhoogd en voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van een ander antihypertensivum.

Als syncope optreedt, moet de patiënt gaan liggen en de passende behandeling krijgen. Een alfablokker mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van urinelozingssyncope. Hoewel syncope het meest ernstige effect is van een bloeddrukval, komen andere symptomen zoals vertigo, licht gevoel in het hoofd en palpaties vaker voor. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van actieve patiënten (zie rubriek 4.7).

Cataractchirurgie

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met of die eerder werden behandeld met alfa-1-blokkers zijn gevallen gemeld van 'Intraoperatief Floppy Iris Syndroom' (gekenmerkt door een weke iris die loskomt na intraoperatieve irrigatie, in combinatie met progressieve miose tijdens de operatie ondanks de preoperatieve dilatatie met mydriatische middelen en een mogelijke prolapsus van de iris in de nabijheid van faco-emulsificatie

injecties). De oogchirurg kan de chirurgische techniek aanpassen (bv. het gebruik van haakjes voor de iris, dilaterende spullen voor de iris of visco-elastische stoffen). Het stopzetten van de behandeling met alfa-1-blokkers voorafgaand aan de chirurgische ingreep lijkt geen nut te hebben.

Ouderen

Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten bij het toedienen van de eerste dosis, bij het verhogen van de dosis of bij het hervatten van het geneesmiddel na het staken van de behandeling, als gevolg van de hoge incidentie van posturale hypotensie in deze leeftijdsgroep. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Terazosine in deze groep als gevolg van het optreden van orthostatische hypotensie.

Bij therapie met terazosine kunnen duizeligheid, licht gevoel in het hoofd of slaperigheid optreden. Patiënten moeten derhalve voorzichtig zijn bij het besturen van voertuigen of bedienen van zware machines.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van terazosine bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar. Daarom wordt het gebruik van terazosine niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Dit geneesmiddel bevat lactose:

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij hypertensieve patiënten werd geen onverwachte interactie waargenomen wanneer terazosine werd toegediend in combinatie met diuretica en diverse α -blokkers. Voorzichtigheid is echter geboden bij het gelijktijdig toedienen van terazosine en andere antihypertensiva (bv. calciumantagonisten) om het risico op significante hypotensie te vermijden. Wanneer een diureticum of een ander antihypertensivum aan de behandeling wordt toegevoegd, moet de dosis Hytrin worden verlaagd en moet er zonnodig een hertitratie worden uitgevoerd.

Bij patiënten met benigne prostaathyperplasie werd een interactie waargenomen met ACE-remmers (angiotensine converterend enzym) of diuretica (meer uitgesproken vertigo en aanverwante effecten).

Bij bepaalde patiënten kan het gelijktijdige gebruik van fosfodiësterase-5-remmers (bv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en Hytrin aanleiding geven tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4).

Terazosine kan voor interactie zorgen met algemene anesthetica (risico op instabiele bloeddruk).

Net als met andere antihypertensiva kunnen niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen het antihypertensieve effect van terazosine verminderen.

Terazosine kan voor interactie zorgen met algehele anesthesie (risico op instabiele bloeddruk).

Doxazosine, een antihypertensivum verwant aan terazosine, werd tijdens de ALLHAT-studie (vergelijking van 4 antihypertensiva: chlorthalidon, doxazosine, lisinopril en amlodipine) stopgezet, als gevolg van een verhoogde frequentie van hartdecompensatie zonder toename van de mortaliteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een erg beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van terazosine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Hytrin wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

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

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten dat ofwel borstvoeding moet worden gestaakt ofwel dat behandeling met Hytrin 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 gegevens beschikbaar over de effecten van terazosine op de menselijke vruchtbaarheid.

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

Hytrin tabletten hebben een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij de eerste dosis of wanneer bij gemiste doses de therapie met terazosine opnieuw wordt gestart, kan duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd of slaperigheid optreden. Patiënten moeten derhalve voorzichtig zijn bij het besturen van voertuigen of bedienen van zware machines. (zie rubriek 4.4).

Patiënten moeten vermijden om voertuigen te besturen, gevaarlijke taken uit te voeren of machines te gebruiken tijdens de eerste 12 uur na de initiële dosis van het geneesmiddel en na elke dosisverhoging (risico op syncope).

4.8 Bijwerkingen

Alle geneesmiddelen kunnen allergische reacties veroorzaken, hoewel ernstige allergische reacties zeer zelden voorkomen. De vaakst gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid, duizeligheid, asthenie, hoofdpijn, posturale hypotensie, somnolentie, verstopte neus en impotentie. Bijwerkingen zoals epistaxis, angio-oedeem, syncope, aritmie, priapisme en anafylactische reacties zijn ernstig en moeten onmiddellijk aan een arts worden gemeld.

Bijwerkingen die in verband worden gebracht met terazosine hydrochloride dihydraat staan in onderstaande lijst met vermelding van de systeem/orgaanklasse en frequentie.

De kans op het optreden van een bijwerking is het grootst bij het begin van de behandeling of na een dosisverhoging.

De bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens orgaanklassen en de volgende frequentieconventie:

Zeer vaak: ($\geq 1/10$)

Vaak: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden: $< 1/10.000$,

Niet bekend - kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	rinitis, sinusitis, urineweginfecties
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, insomnia, somnolentie, nervositeit, paresthesie, vertigo
Oogaandoeningen	Niet bekend	wazig zien, amblyopie, conjunctivitis, intraoperatief floppy iris syndroom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend	gehoorstoornissen tinnitus
Hartaandoeningen	Niet bekend	palpataties, aritmie, dyspneu
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	hypotensie, vasodilatie, syncope,
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	epistaxis, verstopte neus, hoesten bronchitis, griepachtige symptomen, faryngitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	oprispingen, misselijkheid, braken, constipatie, diarree, droge mond, dyspepsie, buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	pruritus, huiduitslag angio-oedeem, hyperhidrose,
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	spierpijn, nekpijn, schouderpijn arthritis, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	pollakisurie, incontinentie
Voortplantingsstelsel aandoeningen	Niet bekend	erectiestoornis, afgenomen libido priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	pyrexie, pijn op de borst, asthenie, vermoeidheid perifeer oedeem, gezichtsoedeem
Onderzoeken	Niet bekend	toegenomen gewicht

Tijdens cataractchirurgie werd een variant van het kleine-pupilsyndroom bekend als Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) gemeld in combinatie met alfa-1-blokkers.

Er werd geen klinisch relevant effect op de waarde van het prostaatspecifieke antigeen (PSA) gemeld tot 24 maanden na de behandeling met terazosine.

Tijdens klinische studies of tijdens de postmarketingperiode werden bijkomende bijwerkingen gemeld, maar geen van de bijwerkingen was duidelijk toe te schrijven aan het gebruik van terazosine; deze waren: prikkelbaarheid, hallucinaties, angina pectoris, 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
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Patiënten die bijzonder gevoelig zijn, kunnen tekenen van een overdosering vertonen na de toediening van de initiële dosis Hytrin (1 mg). Deze tekenen kunnen ook optreden wanneer de dosis te snel wordt verhoogd. Overdosering wordt gewoonlijk voorafgegaan door premonitoire symptomen zoals vermoeidheid, vertigo en bovenmatig zweten. Deze treden ongeveer 30 tot 90 minuten na inname van het geneesmiddel op.

Een overdosering kan ook optreden na een toevallige of bewuste inname van een massieve dosis van het geneesmiddel.

De symptomen van een overdosering zijn die van orthostatische arteriële hypotensie, en kunnen bestaan uit syncope wanneer de patiënt rechtop blijft staan. In geval van een ernstige overdosering en het uitblijven van dringende maatregelen, kan er een shocktoestand optreden.

Management

Bij inname van een massale dosis moeten in een ziekenhuis zo snel mogelijk een aspiratie en maagspoeling uitgevoerd worden.

Als gevolg van de hoge eiwitbinding is terazosine niet dialyseerbaar.

De behandeling moet erop gericht zijn het hartdebiet en de doorbloeding van de weefsels snel te herstellen. Als de dosering niet zeer hoog is, zullen de symptomen verdwijnen wanneer de patiënt neergelegd wordt met de benen omhoog.

Als deze maatregelen niet volstaan, moet de patiënt snel naar een ziekenhuis overgebracht worden.

Het beschikbare bloedvolume moet vergroot worden door een vloeistof infusie (isotone oplossingen, plasmasubstituten, plasma) en, indien nodig, door IV-injectie van vasopressoren

zoals noradrenaline. Dien de IV noradrenaline toe langs een verblijfkatheter om elk risico op extravasatie met weefselnecrose te vermijden.

Begin met 4 mg noradrenaline in 1 liter oplossing om de systolische arteriële bloeddruk op ongeveer 90 mmHg te behouden.

Indien een debiet van 4 µg/minuut (= 1 ml van bovenstaande oplossing) niet volstaat, kan de concentratie noradrenaline van de oplossing verhoogd worden zonder een debiet van 15 µg/minuut te overschrijden.

De bloedcirculatie kan als normaal worden beschouwd als het urinedebiet op 0,5 ml/minuut behouden blijft.

Vasopressoren moeten in de kleinst mogelijke efficiënte dosis toegediend worden gedurende een zo kort mogelijke tijdsduur.

Het wordt aanbevolen om de vocht- en elektrolytenbalans van de patiënt aandachtig te bewaken en te corrigeren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel voor benigne prostaathyperplasie, adrenerge alfa-receptor blokkers,

ATC-code: G04CA03

De dierlijke farmacologie toonde aan dat terazosine de perifere vaatweerstand verlaagt, in hoofdzaak 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.

Het effect is sterker uitgesproken 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, zoals het geval is bij een benigne prostaathyperplasie.

De symptomen van een benigne prostaathyperplasie zijn in de regel 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 de 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, antagoniseert. Klinische studies hebben aangetoond dat terazosine bij patiënten met een benigne prostaathyperplasie de mictie bevordert en de symptomen vermindert.

Patiënten die met terazosine worden behandeld, vertonen de neiging aan te komen.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Terazosine wordt goed geabsorbeerd (80-100%). Terazosine heeft een minimaal 'first pass' effect, en bijna de volledige dosis terazosine is systematisch beschikbaar. De

plasmaconcentratie van het oorspronkelijke geneesmiddel bereikt een maximum ongeveer 1 uur na de toediening en neemt af met een halfwaardetijd van ongeveer 12 uur. Voedsel heeft weinig of geen effect op de biobeschikbaarheid.

Distributie

Ongeveer 90-94% van terazosine wordt aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Terazosine wordt in de lever gemetaboliseerd. Het levermetabolisme is uitgebreid met een belangrijke uitscheiding door de galwegen.

Eliminatie

Van de oraal toegediende doses terazosine wordt ongeveer 10% in onveranderde vorm via de urine en 20% via de feces uitgescheiden.

Ongeveer 40% van de totaal toegediende dosis terazosine wordt via de urine uitgescheiden en 60% via de feces. Het geneesmiddel is in hoge mate aan eiwitten gebonden.

Lineariteit/non-lineariteit

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

Verminderde nierfunctie:

Farmacokinetische studies tonen aan dat de aanbevolen dosering bij patiënten met verminderde nierfunctie niet moet worden aangepast. Er zijn geen aanwijzingen dat terazosine een verminderde nierfunctie verergert.

Leverinsufficiëntie:

Terazosine ondergaat extensieve metabolisatie in de lever en wordt hoofdzakelijk uitgescheiden door de galwegen. Daar er bij patiënten met ernstige verminderde leverfunctie geen klinische ervaring beschikbaar is, wordt het gebruik van terazosine bij deze patiënten niet aanbevolen.

Ouderen:

In een studie die het effect van de leeftijd op de farmacokinetiek van terazosine hydrochloride evalueerde, bedroegen de gemiddelde plasmahalfwaardetijden 14,0 en 11,4 uur voor respectievelijk de leeftijdsgroep ≥ 70 jaar en de leeftijdsgroep van 20 tot 39 jaar. Na orale toediening was de plasmaklaring afgenomen met 31,7% bij patiënten van 70 jaar of ouder in vergelijking met deze van patiënten van 20 tot 39 jaar.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er zijn geen meldingen betreffende de werkzaamheid en veiligheid van terazosine bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van dit geneesmiddel wordt derhalve niet aanbevolen voor deze groep.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid. Er zijn geen aanwijzingen van een genotoxisch effect van terazosine gemeld na *in vitro* en *in vivo* onderzoek naar de mogelijke mutageniteit van de stof.

Bij ratten werden een verminderde vruchtbaarheid en testiculaire atrofie waargenomen na herhaalde toediening van doseringen die ≥ 20 - 30 maal hoger lagen dan de maximaal aanbevolen dosering bij de mens. Bij onderzoek naar de reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen, waarbij de wijfjes toxische doseringen kregen (60 - 280 maal zo hoog als de maximale aanbevolen doseringen bij de mens), werden foetale resorptie, een verlaagd gewicht van de foetus, een verhoogd aantal boventallige ribben en een verlaagde postnatale overleving waargenomen.

Carcinogeniteit: Bij mannelijke ratten veroorzaakte terazosine benigne bijniermergtumoren bij de hoogste toegediende dosering, die overeenkomt met 175 maal de maximale dosis bij de mens. Deze bevindingen werden niet waargenomen bij vrouwelijke ratten of in een vergelijkbare studie bij muizen. De klinische relevantie van deze gegevens met betrekking tot het klinische gebruik van het geneesmiddel bij de mens is onbekend.

Teratogeniteit:

Terazosine is niet teratogeen bij ratten of konijnen die een orale dosis krijgen toegediend die hoger is dan de maximale dosering bij mensen (respectievelijk 480 mg/kg/dag en 60 mg/kg/dag). Bij ratten trad er foetale resorptie op bij een dosis van 480 mg/kg/dag. Bij konijnen werd er een toename in foetale resorptie, een vermindering van foetaal gewicht en een toename van boventallige ribben waargenomen bij een dosis van 60 mg/kg/dag. In een preklinische postnatale toxiciteitsstudie bij ratten werd een hogere mortaliteit waargenomen bij een dosering van 120 mg/kg/dag in vergelijking met de controlegroep. Hoewel er geen teratogene effecten in dierproeven werden aangetoond, is de veiligheid tijdens de zwangerschap niet gegarandeerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hytrin 1 mg tabletten:

Lactose - maïszetmeel - voorgegelatineerd zetmeel - talk - magnesiumstearaat

Hytrin 2 mg tabletten:

Lactose - maïszetmeel - voorgegelatineerd zetmeel - talk - magnesiumstearaat - chinolinegeel aluminiumlak (E104)

Hytrin 5 mg tabletten:

Lactose - maïszetmeel - voorgegelatineerd zetmeel - talk - magnesiumstearaat – Kleurstof Ijzeroxide Gebrande Sienna (E172)

Hytrin 10 mg tabletten:

Lactose - maïszetmeel - voorgegelatineerd 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

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

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
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Ierland

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

Hytrin 1 mg Tabletten: BE138047
Hytrin 2 mg Tabletten: BE138101
Hytrin 5 mg Tabletten: BE138092
Hytrin 10 mg Tabletten: BE138031

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

20 januari 1985

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2023