

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terazosine Accord 1 mg tabletten
Terazosine Accord 2 mg tabletten
Terazosine Accord 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg terazosine (als terazosine hydrochloridedihydraat).
Hulpstof(fen) met bekend effect: Elke tablet bevat 121,77 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Elke tablet bevat 2 mg terazosine (als terazosine hydrochloridedihydraat).
Hulpstof(fen) met bekend effect: Elke tablet bevat 119,93 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Elke tablet bevat 5 mg terazosine (als terazosine hydrochloridedihydraat).
Hulpstof(fen) met bekend effect: Elke tablet bevat 117,12 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Terazosine Accord 1 mg tabletten zijn witte, ronde, platte tabletten met schuin aflopende randen met een breukstreep op één kant van de tablet.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Terazosine Accord 2 mg tabletten zijn gele, ronde, platte tabletten met schuin aflopende randen met een breukstreep op één kant van de tablet. Deze tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

Terazosine Accord 5 mg tabletten zijn lichtroze, ronde, platte tabletten met schuin aflopende randen met een breukstreep op één kant van de tablet.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Terazosinetabletten zijn geïndiceerd voor:

- De behandeling van lichte tot matige hypertensie
- De symptomatische behandeling van urinewegobstructie veroorzaakt door benigne prostaathyperplasie (BPH).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor oraal gebruik.

Voor de verschillende doseringsschema's zijn tabletten in de geschikte sterktes verkrijgbaar.

De dosis terazosine dient aangepast te worden aan de respons van de patiënt.

De doseringen hieronder dienen als richtlijn:

Startdosering

De startdosering voor alle patiënten is 1 mg voor het slapen gaan; deze dosering mag niet worden overschreden. Strikte naleving van deze aanbeveling is nodig om de kans op een acute hypotensieve episode na de eerste toediening te minimaliseren.

Vervolgdoseringen

Behandeling van lichte tot matige hypertensie:

De enkelvoudige dagdosis kan met intervallen van één week bij benadering verdubbeld worden om zo het gewenste effect op de bloeddruk te bereiken.

De onderhoudsdosering dient aangepast te worden aan de respons van de patiënt. 2 mg/dag is mogelijk voldoende, maar zo nodig kan de dosering worden verhoogd tot 10 mg per dag (klinische studies ondersteunen het gebruik van 2-10 mg als onderhoudsdosering).

De maximale dosis is 20 mg terazosine per dag en dient niet overschreden te worden.

Gebruik in combinatie met thiazide-diuretica en andere antihypertensieve middelen bij de behandeling van hypertensie.

Wanneer een thiazide-diureticum of een ander antihypertensief middel wordt toegevoegd aan het behandelingsschema van de patiënt, dient de dosis terazosine verlaagd of dient het gebruik van terazosine gestaakt te worden en, indien nodig, dient hertitrering uitgevoerd te worden. Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer terazosine samen met thiazides of andere antihypertensieve middelen toegediend wordt, aangezien hypotensie kan ontstaan.

Behandeling van benigne prostaathyperplasie:

De dosis kan verhoogd worden door deze bij benadering te verdubbelen met intervallen van één of twee weken, totdat de gewenste symptoomvermindering bereikt is. De onderhoudsdosis is gewoonlijk 5 tot 10 mg éénmaal daags. Verbetering van de symptomen kon reeds na twee weken na de start van de behandeling met terazosine worden waargenomen.

Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens die wijzen op een additionele vermindering van de symptomen met doseringen van meer dan 10 mg éénmaal daags.

De behandeling dient gestart te worden door gebruik te maken van de 1 mg tabletten gedurende 7 dagen, 2 mg tabletten gedurende 14 dagen en 5 mg tabletten gedurende 7 dagen. Respons op de behandeling dient na vier weken geëvalueerd te worden. Tijdelijke bijwerkingen kunnen voorkomen bij elke doseringsaanpassing. Wanneer een bepaalde bijwerking aanhoudt, dient een dosisvermindering in overweging genomen te worden.

Nierinsufficiëntie

Farmacokinetische studies tonen aan dat bij patiënten met een verminderde nierfunctie geen aanpassing van de aanbevolen dosis nodig is.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van dit middel bij kinderen zijn nog niet vastgesteld.

Ouderen

Farmacokinetische studies bij ouderen tonen aan dat geen belangrijke aanpassing van de aanbevolen dosis nodig is. Men dient echter zeer voorzichtig te zijn bij het titreren van de terazosinedosis.

Als de behandeling wordt gestaakt gedurende meer dan enkele dagen, dient de therapie opnieuw met de startdosering te worden begonnen.

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie:

De terazosinedosis dient met grote voorzichtigheid getitreerd te worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie omdat terazosine extensief wordt gemetaboliseerd door de lever en voornamelijk wordt uitgescheiden via de galwegen. Er is geen klinische ervaring met het gebruik door patiënten met ernstige leverdysfunctie.

Wijze van toediening

De eerste tablet van een vastgestelde doseringssterkte dient voor het slapen gaan te worden ingenomen. De daarop volgende tabletten van dezelfde sterkte kunnen in de ochtend worden ingenomen. De tabletten dienen met voldoende vocht te worden ingenomen (1 glas water).

Terazosinetherapie bij hypertensie is een lange-termijnbehandeling die alleen op medisch advies onderbroken mag worden. Indien het nodig is de therapie met terazosine te stoppen, dient de dosering opnieuw getitreerd te worden waarbij gestart wordt met 1 mg terazosine voor de nacht.

4.3 Contra-indicaties

Terazosine is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere quinazolines (bijvoorbeeld prazosine, doxazosine).
- patiënten met een voorgeschiedenis van mictiecollaps.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens klinische studies was de incidentie van orthostatische hypotensie groter bij patiënten die terazosine kregen tegen BPH dan bij patiënten die terazosine kregen tegen hypertensie. Bij de patiënten met BPH was de incidentie van orthostatische hypotensie groter bij patiënten van 65 jaar en ouder (5,6%) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (2,6%).

Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor symptomen van orthostatische hypotensie en dienen geadviseerd te worden om te gaan zitten of liggen bij het optreden van deze symptomen (zie ook 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, en 4.8 Bijwerkingen).

Voordat de symptomen van BPH behandeld worden met alfa-blokkers, moeten andere oorzaken voor belemmerde urinestroom of urinewegsymptomen worden uitgesloten. Ook in gevallen waarin BPH is vastgesteld, moet worden bevestigd dat er geen bijkomstige obstructies van de bovenste urinewegen of tekenen van infectie zijn alvorens de behandeling met terazosine te starten.

Terazosinetherapie vereist een regelmatige medische controle.

In de beginfase van de therapie (vooral na de eerste dosis of na de dosisverhoging) kunnen patiënten een merkbare daling van de bloeddruk ervaren.

Duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, zwakte, slaperigheid en, in enkele gevallen, syncope kunnen voorkomen.

Aangenomen wordt dat deze verschijnselen ook kunnen optreden nadat er doseringen zijn gemist en vervolgens weer wordt gestart met de terazosinetherapie. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor deze mogelijke bijwerkingen en de omstandigheden waarin ze kunnen verschijnen.

Om het risico van orthostatische hypotensie te minimaliseren, dienen patiënten gecontroleerd te worden bij de start van de behandeling. Omdat de kans op het optreden van een dergelijke reactie groter is bij een hogere dosis dan de aanbevolen startdosis, dient het aanbevolen doseringsschema zorgvuldig gevolgd te worden. De patiënt dient de eerste dosis terazosine voor het slapen gaan in te nemen en dient abrupte houdingsveranderingen te vermijden, alsmede activiteiten waarbij duizeligheid of vermoeidheid schade kunnen veroorzaken. Dit geldt in het bijzonder voor ouderen.

Vanwege de vasodilatoire werking dient terazosine met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met de volgende hartziekten:

- pulmonair oedeem als gevolg van aorta- of mitralisstenose
- hartinsufficiëntie door verhoogde cardiale output
- rechtsventriculair hartfalen veroorzaakt door een longembolie of pericardiaal vochtverlies
- linksventriculair hartfalen met lage vullingsdruk

Voorzichtigheid is ook geboden als terazosine tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die het levermetabolisme kunnen beïnvloeden.

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie:

Zoals geldt voor alle geneesmiddelen die in de lever gemetaboliseerd worden, dient terazosine met grote voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met verminderde leverfunctie. Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met ernstige

leverdysfunctie, wordt het gebruik van terazosine bij deze patiënten niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase-5-remmers (zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil) en terazosine kan leiden tot symptomatische hypotensie bij sommige patiënten. Ten einde het minimaliseren van de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie dient de patiënt stabiel te reageren op de alfablokkertherapie voor het begin van het gebruik van fosfodiësterase-5-remmers.

Tijdens een cataractoperatie is het 'Intra-operatief Floppy Iris Syndroom' (IFIS, een variant van het kleine pupilsyndroom) waargenomen bij enkele patiënten die met tamsulosine behandeld werden of die eerder hiermee behandeld werden. Er zijn ook geïsoleerde meldingen ontvangen met andere alfa-1-blokkers en de mogelijkheid van een klasse-effect kan niet worden uitgesloten. Aangezien IFIS kan leiden tot procedurele complicaties tijdens de cataractoperatie, dient het gebruik van alfablokkers of het gebruik hiervan in het verleden, voorafgaand aan de operatie aan de oogarts te worden meegedeeld.

Dit geneesmiddel bevat lactose; patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Als de behandeling wordt gestaakt gedurende meer dan enkele dagen, dient de therapie opnieuw met de startdosering te worden begonnen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij patiënten die terazosine kregen in combinatie met ACE-remmers of diuretica was het percentage dat duizeligheid of aanverwante bijwerkingen rapporteerde groter dan bij de totale populatie van met terazosine behandelde patiënten uit klinische studies.

Voorzichtigheid moet worden betracht als terazosine samen met andere antihypertensiva wordt toegediend om de mogelijkheid van significante hypotensie te vermijden.

Wanneer terazosine wordt toegevoegd aan een diureticum of aan een ander antihypertensief middel, kan dosisverlaging en hertitrering nodig zijn.

Gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase-5-remmers (zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil) en terazosine kan leiden tot symptomatische hypotensie bij sommige patiënten (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hoewel er geen teratogene effecten werden gezien bij proefdieren, is de veiligheid tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding nog niet vastgesteld. Daarbij tonen dierstudies aan dat terazosine de zwangerschapsduur kan verlengen en de geboorte kan remmen. Terazosine dient daarom niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's.

Borstvoeding

Borstvoeding dient te worden vermeden.

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

Duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd of sufheid kunnen voorkomen bij inname van de startdosis of in geval van gemiste doses en het daaropvolgend opnieuw starten van de terazosinetherapie. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden over deze mogelijke ongewenste effecten en de omstandigheden waarin ze zich kunnen voordoen. Ze dienen geadviseerd te worden om het besturen van een voertuig of het uitvoeren van gevaarlijke taken te vermijden gedurende de eerste 12 uur na de startdosis of wanneer de dosis wordt verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

Terazosine kan, net als andere alfa-adrenoreceptorantagonisten, een syncope veroorzaken. De syncopes deden zich voor binnen de 30 tot 90 minuten na inname van de initiële dosis. De syncope werd in enkele gevallen door een tachycardie-aanval met 120 tot 160 hartkloppingen per minuut voorafgegaan. Eerste-doserings-hypotensie kan voorkomen, welke kan leiden tot duizeligheid en in ernstige gevallen tot syncope. Om hypotensie te voorkomen dient de behandeling met terazosine gestart te worden met een dosering van 1 mg voor het slapen gaan.

De incidentie van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:
Zeer zelden: trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen:
Zeer zelden: anafylactische reacties

Zenuwstelselaandoeningen:
Vaak: nervositeit, slaperigheid, paresthesie
Soms: depressie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Vaak: vertigo

Oogaandoeningen:
Vaak: wazig zien/amblyopie, afwijkingen in het waarnemen van kleuren

Hartaandoeningen:
Vaak: palpitaties, tachycardie, pijn op de borst
Zeer zelden: atriumfibrilleren

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:
Vaak: dyspnoe, verstopte neus, sinusitis, epistaxis

Maagdarmstelselaandoeningen:
Vaak: misselijkheid, obstipatie, diarree, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: pruritus, rash
Soms: urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen:
Vaak: rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen:
Zelden: urineweginfecties en urine-incontinentie (vooral waargenomen bij postmenopauzale vrouwen)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:
Vaak: impotentie
Soms: verminderd libido
Zelden: priapisme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:
Vaak: duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, flauwvallen (vooral wanneer men snel recht gaat staan vanuit een liggende of zittende houding – orthostatische hypotensie), asthenie, oedeem, hoofdpijn, pijn in de extremiteiten.
Soms: gewichtstoename, syncope

Bijkomende ongewenste effecten, gerapporteerd tijdens klinische studies of na het op de markt brengen, maar niet duidelijk geassocieerd met het gebruik van terazosine omvatten: gezichtsoedeem, koorts, buikpijn, nek- en schouderpijn, vasodilatatie, aritmie, droge mond, dyspepsie, winderigheid, jicht, artralgie, artritis, gewrichtsaandoeningen, myalgie, angst, slapeloosheid, bronchitis, griepachtige symptomen, faryngitis, rhinitis, verkoudheidsverschijnselen, toegenomen hoest, zweten, verstoorde visus, conjunctivitis, tinnitus en een verhoogde plasfrequentie (mictiefrequentie).

Laboratoriumcontrole: in gecontroleerd klinisch onderzoek is waargenomen dat laboratoriumonderzoek wijst op mogelijke hemodilutie (d.w.z. vermindering van hematocriet, hemoglobine, witte bloedcellen, totaal eiwit en albumine). Er werd geen significant effect op het niveau van prostaatspecifiek antigeen (PSA) gemeld na behandeling met terazosine tot 24 maanden.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Indien toediening van terazosine leidt tot acute hypotensie, dan is cardiovasculaire ondersteuning van het grootste belang. Herstel van de bloeddruk en normalisatie van de hartslag kunnen gerealiseerd worden door de patiënt in liggende houding te houden. Indien deze maatregel onvoldoende is, dient shock behandeld te worden door expansie van het bloedvolume en, indien nodig, kan men gebruik maken van vaatvernauwende middelen. De nierfunctie dient gecontroleerd te worden en algemene ondersteunende maatregelen dienen toegepast te worden naar behoefte. Dialyse lijkt niet zinvol,

aangezien laboratoriumgegevens aangeven dat terazosine in sterke mate is gebonden aan eiwitten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: alfa-adrenoreceptorantagonist

ATC code: G04C A03

Gebruik bij hypertensie:

Hoewel het exacte mechanisme van het hypotensief effect niet vaststaat, blijkt de relaxatie van de perifere bloedvaten voornamelijk veroorzaakt te worden door competitief antagonisme van post-synaptische alfa-1-adrenoreceptoren. Gewoonlijk veroorzaakt terazosine in eerste instantie een geleidelijke daling van de bloeddruk, gevolgd door een aanhoudende antihypertensieve werking.

Klinische ervaring geeft aan dat de toediening van therapeutische doses van terazosine leidt tot een daling van de plasmaconcentratie totaal cholesterol met 2-5% en tot een daling van de plasmaconcentratie van de gecombineerde LDL_c + VLDL_c fractie van 3-7% ten opzichte van de waarden van voor de behandeling.

Gebruik bij BPH:

Studies suggereren dat antagonisme van alfa-1-adrenoreceptoren nuttig is voor het verbeteren van de urodynamica bij patiënten met chronische blaasobstructie, zoals voorkomt bij benigne prostaathyperplasie.

De symptomen van BPH worden voornamelijk veroorzaakt door de aanwezigheid van een vergrote prostaat en door de verhoogde tonus van de gladde spieren van de blaasuitgang en de prostaat, die gereguleerd wordt door alfa-1-adrenoreceptoren.

Bij in-vitro experimenten werd aangetoond dat terazosine fenylefrine-geïnduceerde contracties van humaan prostaatweefsel antagoneert. In klinische studies werd aangetoond dat terazosine de urodynamica en symptomatologie van patiënten met BPH verbetert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Terazosine wordt goed geabsorbeerd (80-100%). Terazosine heeft een minimaal "first-pass"-effect en bijna de gehele dosis terazosine is systemisch beschikbaar. Piekplasma concentraties worden bereikt ongeveer 1-2 uur na orale toediening op de nuchtere maag. De biologische beschikbaarheid wordt niet significant beïnvloed door inname met voedsel.

Distributie

Ongeveer 90-94% van terazosine is gebonden aan plasma-eiwitten. Eiwitbinding is onafhankelijk van de totale concentratie actieve stof.

Biotransformatie

De belangrijkste metabolieten van terazosine ontstaan door demethylatie en conjugatie.

Eliminatie

Ongeveer 10% en 20% van de oraal ingenomen dosis terazosine wordt als onveranderde actieve stof, respectievelijk in de urine en in de faeces uitgescheiden. Ongeveer 40% van de ingenomen dosis terazosine wordt uitgescheiden in de urine en 60% in de faeces. De totale eliminatie-halfwaardetijd bedraagt ongeveer 8-13 uur.

Lineariteit / non-lineariteit

Na orale dosering van terazosine nemen de AUC en C_{\max} toe in verhouding met de dosis binnen de geadviseerde doseringen (2-10 mg).

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit: er werd aangetoond dat terazosine benigne bijniermergtumoren veroorzaakt bij mannelijke ratten wanneer het toegediend wordt in hoge dosis gedurende lange tijd. Dit trad niet op bij vrouwelijke ratten of in een vergelijkbare studie bij muizen. De relevantie van deze bevindingen ten opzichte van het klinisch gebruik van de actieve stof bij de mens is onbekend.

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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Talk
Magnesiumstearaat
Chinolinegeel (E104) (Alleen voor 2 mg)
Rood ijzeroxide (E172) (Alleen voor 5 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Bijzondere maatregelen voor de bewaring

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor 1 mg:

Blisterverpakkingen van PCV/PVdC/Alu

Verpakkingen van 14 tabletten

Voor 2 mg:

Blisterverpakkingen van PCV/PVdC/Alu

Verpakkingen van 14 of 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Voor 5 mg:

Blisterverpakkingen van PCV/PVdC/Alu

Verpakkingen van 28 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Accord Healthcare BV

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nederland

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

Terazosine Accord 1 mg tabletten : RVG 100579

Terazosine Accord 2 mg tabletten : RVG 100581

Terazosine Accord 5 mg tabletten : RVG 100582

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 september 2009

Datum van laatste hernieuwing: 30 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 18 december 2018