SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hytrin 2, tabletten 2 mg
Hytrin 5, tabletten 5 mg
Hytrin 10, tabletten 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Terazosine hydrochloridedihydraat overeenkomend met respectievelijk 2, 5 en 10 mg terazosine.

Hulpstof met bekend effect: lactose.

Eén tablet Hytrin 2 mg bevat 127,38 mg lactose.
Eén tablet Hytrin 5 mg bevat 123,07 mg lactose.
Eén tablet Hytrin 10 mg bevat 117,68 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tijdelijke behandeling van de functionele symptomen van benigne prostaathypertrofie in afwachting van een prostaatoperatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De eenmaaldaagse dosering met Hytrin moet worden aangepast aan de behoeftes van de patiënt.

Begindosering

De initiële dosering voor alle patiënten is 1 mg per dag voor het slapen gaan. Na 3 dagen wordt de dosis verhoogd tot 1 tablet à 2 mg eenmaal per dag. Deze dosis blijft gedurende 11 dagen gelijk.

Onderhoudsdosering

De dosis moet stapsgewijs worden verhoogd tot 5 à 10 mg eenmaal daags om de gewenste symptoomvermindering te verkrijgen. Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar die wijzen op een symptoomverlichting bij doseringen boven 10 mg.

Het meten van de urineflow 24 uur na de laatste dosis heeft aangetoond dat het therapeutisch effect gedurende het aanbevolen doseringsinterval gehandhaafd blijft. Verbetering van de symptomen is na ongeveer 2 weken therapie waargenomen.

Verbetering van de urineflow kan wat later worden gezien. Wanneer de behandeling met Hytrin gedurende enige dagen is onderbroken, dient de patiënt opnieuw te worden ingesteld op de initiële dosering.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, er zijn echter producten met een lagere sterkte dan 2 mg beschikbaar.

Ouderen
De initiële dosis moet 0,5 mg bedragen. Langzame dosisverhogingen moeten onder nauwgezet toezicht worden uitgevoerd.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie
Farmacokinetische studies geven aan dat er geen dosisaanpassing nodig is voor patiënten met nierfunctiestoornissen.

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie
De terazosinedosis moet zorgvuldig worden getitreerd bij patiënten met een verstoorde leverfunctie aangezien terazosine uitgebreide levermetabolisme ondergaat en voornamelijk wordt afgescheiden door de galwegen. Omdat er geen klinische ervaring beschikbaar is bij patiënten met ernstige leverstoornissen, wordt het gebruik van terazosine niet aanbevolen bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten
Hytrin is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Wijze van toediening
Uitsluitend voor oraal gebruik.
De Hytrin-tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof. Er mag niet op gekauwd worden. Ze kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor verwante alfablokkers.
- Hytrin dient niet te worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen.
- Hytrin dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een obstructie van het outflow-traject van het linkerventrikel of met een constrictieve pericardaandoening.

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 de nierfunctiestoornis zou verergeren.

Er is op dit moment onvoldoende ervaring met het gebruik van terazosine bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Net zoals met andere alfa-1-adrenoceptor antagonisten kan, in individuele gevallen, tijdens het gebruik van terazosine een bloeddrukdaling optreden. Als gevolg hiervan kan syncope optreden, zij het zelden. Bij tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakte) moet de patiënt gaan liggen of zitten totdat de symptomen zijn verdwenen.
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenigs van mictiesyncope.

Om de kans op het optreden van syncope of orthostatische hypotensie te verkleinen dient de behandeling met Hytrin altijd te worden begonnen met een dosis van 1 mg voor het slapen gaan. De doseringen van 2,5 en 10 mg dienen derhalve niet te worden gebruikt voor initiële therapie. De dosering (zie ook rubriek 4.2) dient daarna geleidelijk te worden verhoogd.

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 een thiazidediureticum of een ander antihypertensivum wordt toegevoegd aan de behandeling met terazosine, dan moet de dosis terazosine verminderd worden of moet er gestopt worden met het innemen van het geneesmiddel. Een nieuwe dosistitratie is van essentieel belang. Bij het toedienen van terazosine samen met andere antihypertensiva dient de dosis van de andere antihypertensiva worden verminderd voor aanvang van de behandeling en worden aangepast na het stopzetten van terazosine.

Orthostatische hypotensie is echter vaak van voorbijgaande aard. Er dient rekening te worden gehouden met een mogelijk blijvend bloeddrukverlagend effect, aangezien terazosine antihypertensieve eigenschappen heeft.

Meestal volstaat het de patiënt te adviseren om te gaan zitten of te liggen tot de symptomen zijn verdwenen. Bij instelling van de behandeling dient aan de patiënt uitgelegd te worden hoe de symptomen van een eventuele syncope of orthostatische hypotensie kunnen worden vermeden en welke maatregelen genomen kunnen worden als deze symptomen zich toch zouden voordoen. De patiënt dient te worden gewaarschuwd situaties te vermijden waar letsel kan worden opgelopen indien duizeligheid of zwakte kunnen optreden gedurende het begin van de behandeling met Hytrin, vooral bij opkomen vanuit de liggende positie naar de staande positie. Indien symptomen van duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd en palpitaties zich voordoen - overigens niet altijd het gevolg van orthostatische hypotensie - dienen deze symptomen aan de behandelend arts te worden gemeld.

Gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase-type 5-remmers (zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil) en terazosine kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie. Om de kans op het ontwikkelen van posturale hypotensie te minimaliseren dient de patiënt stabiel op de alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat de behandeling met fosfodiësterase-type 5-remmers wordt gestart.

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.

Omdat het geneesmiddel in de lever wordt gemetaboliseerd, mag het alleen met zorg worden gebruikt bij patiënten met bestaande leverfunctiestoornissen. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer terazosine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die mogelijk het levermetabolisme beïnvloeden.

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 de behandeling van benigne prostaathypertrofie met Hytrin zijn geen klinisch significante interacties waargenomen, behalve bij patiënten die ook ACE-remmers en diuretica gebruikten. Duizeligheid en gerelateerde ongewenste effecten traden vaker op bij deze groep patiënten.

Voorzorgen dienen te worden genomen, wanneer Hytrin tegelijkertijd met andere antihypertensieve middelen, vooral calciumantagonisten, wordt toegepast om zo de mogelijkheid van een aanzienlijke hypotensie te vermijden. Bij het toevoegen van Hytrin aan een diureticum of een ander antihypertensivum kan een verlaging van de dosering en het opnieuw instellen van de patiënt noodzakelijk zijn.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Hytrin is niet bedoeld voor gebruik bij vrouwen.
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van terasozine tijdens de zwangerschap bij de mens. Hoewel er geen teratogene effecten werden waargenomen in dierstudies, werden bij zeer hoge doses andere effecten op de voortplanting waargenomen (zie rubriek 5.3). Terazosine dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen het risico.

Borstvoeding
Het is niet bekend of terazosine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Terazosine dient niet te worden gebruikt tijdens de borstvoedingsperiode.

Vruchtbaarheid
Een verminderde vruchtbaarheid en atrofische testikels werden bij hoge doses waargenomen bij ratten (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over de effecten op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Terazosinetabletten hebben een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd of sufheid kunnen optreden bij de eerste dosis of bij gemiste doses en de eropvolgende hernieuwde start van terazosinetherapie. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd over de mogelijkheid van het optreden van symptomen die verband houden met syncope of orthostatische hypertensie (zoals duizeligheid) en over de omstandigheden waarin deze kunnen voorkomen. Hen moet geadviseerd worden om het rijden te vermijden of gevaarlijke taken uit te voeren gedurende ongeveer de eerste 12 uur na de eerste dosis of wanneer de dosering wordt verhoogd (Zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft een overzicht per systeemorgaanklasse.van de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd na ervaring in klinische studies en de post-marketing periode.

Bijwerkingen die zijn gemeld met terazosine uit meerdere bronnen waaronder klinische studies en spontane meldingen:

De bijwerkingen worden vermeld in volgorde van afnemende ernst binnen elke frequentiegroep: Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	**Frequentie**	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak Zelden	Sinusitis Bronchitis
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zelden	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactoïde reacties.
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Zelden	Jicht
Psychische stoornissen	Vaak Niet bekend	Zenuwachtigheid Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Zelden Niet bekend	Duizeligheid, somnolentie, hoofdpijn Tinnitus, parasthesie Vertigo

Oogaandoeningen	Zelden Niet bekend	Troebel of verslechterd zicht, conjunctivitis Amblyopie
Hartaandoeningen	Zeer vaak Zelden	Tachycardie, hartkloppingen Hartaritmieën, atriumfibrilleren
Bloedvataandoeningen	Vaak Zelden Niet bekend	Syncope Hypotensie Ortostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak Vaak Zelden	Neusverstopping Rinorroe, dyspneu Rinitis, hoesten, faryngitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Zelden Niet bekend	Misselijkheid Buikpijn Constipatie, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden Niet bekend	Pruritus, uitslag Angio-edeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Nekpijn, musculoskeletale pijn, rugpijn, myalgie, artralgie, artritis
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Urineweginfecties en urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak Vaak	Erectiestoornissen Toegenomen libido, priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie, perifeer oedeem
Onderzoeken	Zeer vaak	Toename van lichaamsgewicht

Deze bijwerkingen doen zich voor naast symptomen van orthostatische hypotensie bij het begin van de behandeling met Hytrin (zie rubriek 4.4).

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

Symptomen
Indien overdosering van Hytrin hypotensie tot gevolg heeft, dient de aandacht van de behandelend arts in eerste instantie gericht te zijn op ondersteuning van het cardiovasculaire systeem. Bloeddruk en verhoogde hartfrequentie kunnen worden hersteld door de patiënt in liggende positie te brengen.

Behandeling
Indien deze maatregel onvoldoende is, dient in het geval van shock de gebruikelijke toepassing met volumevergroters te worden gegeven. Indien noodzakelijk kunnen vasopressoren worden toegepast. De nierfunctie dient gecontroleerd en voor zover nodig ondersteund te worden. Dialyse heef geen zin, aangezien terazosine vrijwel volledig aan eiwit wordt gebonden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmaceutische categorie: geneesmiddelen gebruikt voor benigne prostatische hypertrofie, alfa-adrenoreceptorantagonisten,
ATC-code: G04CA03.

Farmacotherapeutische groep: alfa-adrenoreceptorantagonisten

Werkingsmechanisme:
Terazosine blokkeert selectief de postsynaptische α_1-adrenoreceptoren en heeft een relatief lange halfwaardetijd, waardoor een eenmaaldaagse toediening mogelijk is.
Studies suggereren dat blokkade van de α_1-adrenoreceptor van belang is om de urinedoorstroming te verbeteren bij patiënten met een chronische urinewegobstructie, zoals bij benigne prostaathypertrofie.

De symptomen van benigne prostaathypertrofie worden vooral veroorzaakt door de aanwezigheid van een vergrote prostaat en door de tonus van de gladde spieren van de blaashals en van de prostaat. Deze tonus wordt gereguleerd door de α_1-adrenoreceptoren.

Bij in vitro experimenten antagoneerde terazosine de door fenylefrine geïnduceerde contracties in menselijk prostaatweefsel.

Bij patiënten die Hytrin als monotherapie gebruikten, werd een kleine, statistisch significante daling waargenomen in respectievelijk cholesterol, LDL en VLDL fracties.

Onderhoudsbehandeling met Hytrin (6 maanden of langer) resulteert niet in afwijkingen van de volgende laboratoriumbepalingen: glucose, urinezuur, creatinine, ureum en elektrolyten. In enkele gevallen werd een verhoging van de leverenzymen waargenomen. Analyse van laboratoriumbepalingen toonde aan, dat hemodilutie gebaseerd op verlagingen in hematocriet, hemoglobine, leukocyten, totaal eiwit en albumine mogelijk kan zijn. Verlagingen in hematocriet en totaal eiwit zijn echter beschreven voor alfablokkade in het algemeen en worden toegeschreven aan hemodilutie.

Terazosine heeft, net als andere alfa-blokkerende middelen, een bloeddrukverlagend effect door verlaging van de systeemweerstand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Zowel parenteraal als oraal wordt terazosine in de mens goed geresorbeerd (80-100%). Terazosine vertoont een minimaal "first-pass" effect en vrijwel de totale dosering van terazosine is systemisch beschikbaar.

Piek-plasmaconcentraties worden ongeveer 1-2 uur na toediening waargenomen met een halfwaardetijd van ongeveer 12 uur.
Terazosine wordt vrijwel volledig aan plasma-eiwit gebonden en de binding is constant over de waargenomen klinische doseringen.

Distributie
Ongeveer 90-94% van terazosine wordt gebonden aan plasma-eiwitten. Eiwitbinding is onafhankelijk van de totale actieve stofconcentraties.

Biotransformatie
De belangrijkste metabolieten van terazosine worden veroorzaakt door demethylatie en conjugatie.

Lineariteit/non-lineariteit van farmacokinetica
Na orale dosering van terazosine AUC en C_{max} toename in proportie met de dosis over het aanbevolen dosisbereik (2-10 mg).

Eliminatie
Ongeveer 10% van oraal toegediend terazosine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine en ongeveer 20% onveranderd in de feces. Het resterende deel terazosine wordt gemetaboliseerd. Het metabolismepatroon bij de mens is kwalitatief gelijk aan hetgeen werd waargenomen bij rat en hond. De voornaamste metabolieten zijn het gevolg van demethylering en conjugatie.

Voeding heeft, net als leeftijd, geen invloed op de biologische beschikbaarheid van terazosine. Derhalve hoeft de dosering niet te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij oudere patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens tonen aan dat er geen speciale gevaren zijn voor mensen op basis van conventionele studies of veiligheidsfarmacologie.

Er is geen bewijs van een genotoxisch effect van terazosine gemeld uit in vitro- en in vivo-onderzoeken van het mutageen potentieel van de stof.

Een lagere vruchtbaarheid en testikelatrofie werden waargenomen bij ratten bij herhaalde toediening van doseringen van ≥ 20-30 keer hoger dan de maximale aanbevolen dosis voor mensen. Foetale resorpties, een lager foetusgewicht, verhoogd aantal extra ribben en lagere postnatale overleving werden waargenomen in studies van de reproductieve toxiciteit bij ratten en konijnen op toxische doses voor de moeder (60-280 keer de maximale aanbevolen dosis voor mensen).

Carcinogeniteit: bij mannelijke ratten ontwikkelden zich benigne medullaire tumoren bij de hoogst toegediende dosis, overeenkomend met 175 keer de maximale dosis voor mensen. Zulke waarnemingen werden niet gezien bij vrouwelijke ratten of in een vergelijkbare studie bij muizen. De relevantie van deze bevindingen voor het klinisch gebruik van het geneesmiddel bij mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, maïszetmeel, gepregelatiniseerd zetmeel, talk (E553), magnesiumstearaat (E572), chinolinegeel (E104) aluminium lak (2 mg tablet), ijzeroxide (5 mg tablet), indigotine (E132) aluminiumlak (10 mg tablet).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaartemperatuur, bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Per verpakking van 28 tabletten à 2 mg (geel), 5 mg (bruin) of 10 mg (blauw): 2 doordrukstrips à 14 tabletten.

Doordrukstrip PVC/PVDC-Al.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen van het verwijderen

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 V504Ierland

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

RVG 14559 (Hytrin 2 mg)
RVG 14560 (Hytrin 5 mg)
RVG 14561 (Hytrin 10 mg)

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

RVG 14559, 14560 en 14561: 6 juni 1991
RVG 14559, 14560 en 14561: 6 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 3 februari 2026