

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROSTATIL 2 mg compresse
PROSTATIL 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PROSTATIL 2 mg compresse

Ogni compressa contiene: principio attivo: terazosina cloridrato diidrato 2,374 mg equivalenti a 2 mg di terazosina.

PROSTATIL 5 mg compresse

Ogni compressa contiene: principio attivo: terazosina cloridrato diidrato 5,935 mg equivalenti a 5 mg di terazosina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa divisibile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse di Terazosina sono indicate per:

Il trattamento di ipertensione da lieve a moderata.

Il trattamento sintomatico dell'ostruzione delle vie urinarie provocata da ipertrofia prostatica benigna (IPB).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Per i diversi regimi posologici sono disponibili differenti dosaggi.

La dose di terazosina dovrà essere regolata sulla base della risposta del paziente. Di seguito vengono riportate le istruzioni per la somministrazione.

Dose iniziale

Tutti i pazienti non devono superare la minima dose singola di 1 mg (1/2 compressa divisibile da 2 mg) da assumersi prima di coricarsi. Tale raccomandazione dovrà essere strettamente osservata al fine di ridurre potenziali episodi ipotensivi acuti da prima dose.

Dosi successive

Trattamento di ipertensione da lieve a moderata.

Il singolo dosaggio giornaliero può essere aumentato approssimativamente raddoppiando il dosaggio ad intervalli settimanali al fine di raggiungere la risposta pressoria desiderata.

La dose di mantenimento deve essere adattata alla risposta del paziente 2 mg/die possono essere sufficienti con aumenti fino a 10 mg se necessario (studi clinici sostengono l'uso da 2 a 10 mg come dose di mantenimento). La dose massima è pari a 20 mg/die di terazosina e non deve essere superata.

Uso con diuretici tiazidici e altri agenti antiipertensivi nel corso del trattamento dell'ipertensione

Quando viene aggiunto un diuretico tiazidico o un altro agente antiipertensivo al regime di trattamento del paziente, la dose di terazosina dovrà essere ridotta o sospesa e, se necessario, si deve ripetere la titolazione. Si deve prestare attenzione in caso di somministrazione di terazosina contemporaneamente a tiazidi o altri agenti antiipertensivi, poiché si potrebbe sviluppare ipotensione.

Trattamento di ipertrofia prostatica benigna

La dose può essere aumentata raddoppiando approssimativamente il dosaggio ad intervalli settimanali o bisettimanali al fine di raggiungere la riduzione dei sintomi desiderata. La dose di mantenimento usuale è compresa tra 5 mg e 10 mg, somministrati una volta al giorno. Sono stati rilevati miglioramenti dei sintomi già dopo due settimane dall'inizio del trattamento con terazosina.

I dati attualmente disponibili sono insufficienti per suggerire un ulteriore miglioramento sintomatico con dosi superiori a 10 mg somministrati una volta al giorno.

Il trattamento deve essere iniziato usando mezza compressa da 2 mg per una durata di sette giorni, le compresse da 2 mg per una durata di 14 giorni, e le compresse da 5 mg per una durata di 7 giorni. La risposta al trattamento dovrà essere riesaminata ogni quattro settimane. Durante ciascuna fase della titolazione possono verificarsi effetti collaterali transitori. Se gli effetti collaterali dovessero persistere, si dovrà prendere in considerazione una riduzione del dosaggio.

Insufficienza renale

Studi di farmacocinetica indicano che pazienti con funzionalità renale ridotta non richiedono alcuna modifica nel dosaggio raccomandato.

Bambini

Non sono stati determinati criteri di sicurezza ed efficacia nei bambini.

Anziani

Studi di farmacocinetica effettuati nell'anziano indicano che non è necessaria alcuna modifica sostanziale del dosaggio raccomandato.

Comunque è richiesta particolare cautela per la titolazione della dose di terazosina.

Se la somministrazione è interrotta per più giorni la terapia deve essere ristabilita usando il regime di dose iniziale.

Uso in pazienti con insufficienza epatica

La terazosina deve essere titolata con particolare attenzione in pazienti con funzionalità epatica compromessa poiché la terazosina è sottoposta ad un lungo metabolismo epatico ed è principalmente escreta dal tratto biliare.

Non è disponibile evidenza clinica in pazienti con disfunzione epatica grave.

Modo di somministrazione

La prima compressa di un dosaggio definito dovrà essere assunta la sera prima di coricarsi. Le compresse seguenti dello stesso dosaggio possono essere assunte al mattino. Le compresse devono essere ingerite con una sufficiente quantità di liquido (cioè un bicchiere d'acqua).

La terapia con terazosina per l'ipertensione è un trattamento a lungo termine che può essere interrotto solo a giudizio del medico. Se si rende necessaria l'interruzione della terapia con terazosina, la dose deve essere rititolata iniziando con un 1 mg di terazosina al momento di coricarsi.

4.3 Controindicazioni

Terazosina è controindicata:

In pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo "terazosina", ad altri chinazolinici (prazosina, doxazosina) o a ciascuno degli eccipienti.

Anamnesi di sincope alla minzione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In studi clinici, l'incidenza di ipotensione ortostatica è stata maggiore nei pazienti trattati con terazosina per ipertrofia prostatica benigna, rispetto ai pazienti trattati con terazosina per ipertensione. Nell'indicazione del trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB), l'incidenza di eventi ipotensivi ortostatici è stata maggiore in pazienti di età superiore ai 65 anni ed oltre (5,6%), rispetto a quelli di età inferiore ai 65 anni (2,6%).

I pazienti devono essere informati sui sintomi da ipotensione ortostatica e avvisati, in questi casi, di sedersi o coricarsi (vedere anche i paragrafi 4.7 e 4.8).

La terapia con terazosina richiede un regolare monitoraggio clinico.

Nella fase iniziale della terapia (specialmente dopo la prima dose o quando si aumenta il dosaggio) i pazienti possono avere una consistente diminuzione pressoria.

Possono comparire vertigini, stordimento, debolezza, sonnolenza e, in rari casi, sincope.

Questo è probabile che accada in caso di dosi dimenticate e successiva ripresa della terapia con terazosina. I pazienti devono essere allertati su questi possibili eventi avversi e circostanze in cui possono verificarsi.

Per minimizzare il rischio di ipotensione ortostatica i pazienti devono essere monitorati all'inizio della terapia. Dato che l'incidenza di tale risposta si verifica con dosi maggiori di quella iniziale raccomandata, il regime di somministrazione consigliato deve essere seguito con attenzione.

Il paziente deve assumere la prima dose di terazosina al momento di coricarsi e dovrà evitare cambiamenti bruschi di posizione o attività che possano essere influenzate da vertigini o stanchezza. Ciò accade particolarmente negli anziani.

A causa della sua azione vasodilatatoria la terazosina deve essere usata con attenzione in pazienti che presentino una delle seguenti situazioni cardiache:

- edema polmonare dovuto a stenosi aortica o mitrale;
- grave insufficienza cardiaca;
- infarto ventricolare destro causato da embolia polmonare o versamento pericardico;
- infarto ventricolare sinistro con bassa pressione.

Si raccomanda attenzione quando terazosina è somministrata in concomitanza con farmaci che possono influenzare il metabolismo epatico.

Uso in pazienti con insufficienza epatica

Come per tutti i farmaci metabolizzati nel fegato, terazosina deve essere usata con particolare attenzione in pazienti con ridotta funzionalità epatica. Poiché non esistono dati disponibili in pazienti con disfunzione epatica grave, si raccomanda di evitarne l'uso in questi casi.

Durante interventi di chirurgia della cataratta alcuni pazienti, precedentemente trattati o in trattamento con farmaci contenenti terazosina, hanno manifestato la sindrome dell'iride a bandiera (IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome), una variante della sindrome della piccola pupilla. Si sono verificati casi isolati con altri antagonisti alfa-1 adrenergici e non può essere esclusa la possibilità di un effetto di classe. La comparsa di tale sindrome può aumentare le complicanze chirurgiche durante l'intervento, il chirurgo prima di procedere con l'intervento dovrebbe essere al corrente del trattamento in corso o precedente con antagonisti alfa-1 adrenergici.

L'uso concomitante di inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) e PROSTATIL può determinare l'insorgenza di ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Allo scopo di minimizzare il rischio di sviluppare ipotensione ortostatica, il paziente deve essere stabilizzato con il trattamento a base di alfa-bloccanti prima di iniziare la terapia con gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

Il farmaco non deve essere somministrato in pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio; deficit di lattasi o malassorbimento glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nei pazienti ai quali sono stati somministrati terazosina più ACE-inibitori o diuretici, l'incidenza di vertigini o effetti collaterali collegati è risultata maggiore rispetto alla popolazione totale dei pazienti sottoposti a trattamento con terazosina durante di studi clinici.

Si dovrà osservare opportuna cautela nel caso in cui la terazosina venga somministrata con altri agenti antiipertensivi (ACE inibitori, bloccanti dei beta-recettori, antagonisti del calcio e diuretici), al fine di evitare la possibilità di ipotensione significativa. Nel caso in cui terazosina venga aggiunta a un diuretico o ad altro agente antiipertensivo, potrebbe risultare necessaria una riduzione del dosaggio e una nuova titolazione.

Non si raccomanda l'uso combinato di terazosina con altri bloccanti alfa-recettori.

L'uso concomitante di inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) e PROSTATIL può determinare in alcuni pazienti l'insorgenza di sintomi ipotensivi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Anche se non sono stati rilevati effetti teratogenici in esperimenti effettuati su animali, non sono stati stabiliti criteri di sicurezza durante la fase della gravidanza e dell'allattamento.

Inoltre dati provenienti da studi su animali dimostrano che terazosina può aumentare la durata della gravidanza o inibire il parto.

Terazosina non deve pertanto essere usata durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale non risulti superiore all'eventuale rischio.

L'allattamento al seno deve essere evitato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vertigine, stordimento o sonnolenza possono verificarsi in concomitanza con l'assunzione della dose iniziale o nel caso di mancata assunzione delle dosi e successivo nuovo inizio della terapia a base di terazosina. I pazienti devono essere avvertiti riguardo tali possibili eventi negativi e le circostanze in cui

potrebbero verificarsi, per evitare di mettersi alla guida o di effettuare lavori pericolosi approssimativamente nell'arco delle prime 12 ore successive all'assunzione della dose iniziale o nel caso in cui la dose venga aumentata.

4.8 Effetti indesiderati

Terazosina, come altri antagonisti dei recettori alfa-adrenergici, può provocare sincope. Manifestazioni sincopali si sono verificate in un intervallo di tempo compreso tra 30 e 90 minuti a partire dalla dose iniziale del farmaco. La sincope si è verificata saltuariamente in associazione con aumenti rapidi di dosaggio o con l'introduzione di un altro agente antiipertensivo.

Nel corso di studi clinici sull'ipertensione, l'incidenza di episodi sincopali è risultata approssimativamente pari all'1%. Nella maggior parte dei casi, la causa di tale fattore è stata imputata ad un eccessivo effetto di ipotensione ortostatica, sebbene occasionalmente l'episodio sincopale sia stato preceduto da un attacco di tachicardia con una frequenza del battito cardiaco da 120 a 160 battiti al minuto.

In caso di sincope il paziente dovrà essere disteso e assistito con un trattamento di supporto a seconda della necessità.

Nel caso in cui il paziente passi velocemente da una posizione seduta o distesa ad una posizione eretta, potranno verificarsi episodi di vertigine, stordimento o svenimento. I pazienti dovranno essere avvisati di tale eventualità e istruiti a sdraiarsi non appena tali sintomi dovessero apparire e rimanere successivamente seduti per alcuni minuti prima di alzarsi al fine di impedire il ripetersi di tali episodi.

Questi eventi avversi sono autolimitanti e, nella maggior parte dei casi, non si ripresentano dopo il periodo iniziale della terapia o durante la successiva ripetizione della titolazione.

Segnalazione di eventi avversi con terazosina

Gli eventi avversi più comuni sono stati astenia, palpitazioni, nausea, edema periferico, vertigine, sonnolenza, congestione nasale/rinite e ambliopia/visione offuscata.

In aggiunta, sono stati segnalati i seguenti casi: dolore alla schiena, cefalea, tachicardia, ipotensione ortostatica, sincope, edema, aumento di peso, dolore alle estremità, diminuzione della libido, depressione, nervosismo, parestesia, vertigini, dispnea, sinusite e impotenza.

Altre reazioni avverse segnalate in studi clinici o riportate durante la commercializzazione, ma non chiaramente associate all'uso di terazosina, comprendono le seguenti: dolore al torace, edema facciale, febbre, dolore addominale, dolore al collo, dolore alle spalle, vasodilatazione, aritmia, costipazione, diarrea, xerostomia, dispepsia, flatulenza, vomito, gotta; artralgia, artrite, disturbi alle articolazioni, mialgia, ansietà, insonnia, bronchite, epistassi, sintomi di influenza, faringite, rinite, sintomi di raffreddore, prurito, eruzione cutanea, aumento della tosse, sudorazione, visione alterata, congiuntivite, tinnito, frequenza urinaria, infezione delle vie urinarie e incontinenza urinaria rilevata principalmente nelle donne in menopausa.

Sono stati registrati almeno due casi di reazioni anafilattoidi gravi in concomitanza con la somministrazione di terazosina.

Esperienza post-marketing: sono stati segnalati casi di trombocitopenia e priapismo. È stata segnalata fibrillazione atriale: tuttavia, non è stato stabilito un rapporto causa-effetto.

Test di laboratorio: nel corso di studi clinici controllati, sono state osservate piccole ma significative diminuzioni dell'ematocrito, dell'emoglobina, dei leucociti, del contenuto proteico totale e dell'albumina. Questi risultati di laboratorio suggeriscono la possibilità di emodiluzione. Il trattamento a base di terazosina protratta fino a 24 mesi non ha avuto effetti significativi sui livelli dell'antigene prostatico specifico (PSA).

4.9 Sovradosaggio

Se la somministrazione di terazosina dovesse provocare ipotensione acuta, interventi di supporto cardiovascolare risultano di primaria importanza. La ristabilizzazione della pressione sanguigna e la normalizzazione della frequenza del battito cardiaco possono essere raggiunte mantenendo il paziente in posizione supina. Se questa misura dovesse risultare inadeguata, lo stato di shock dovrà essere trattato con espansori di massa e, se necessario, si potranno successivamente usare vasopressori. La funzionalità renale dovrà essere monitorata e si dovranno applicare misure generali di supporto, secondo necessità. La dialisi può non arrecare beneficio, in quanto i dati di laboratorio indicano un elevato grado di legame della terazosina alle proteine.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori alfa-adrenergici.
Codice ATC: G04CA03.

Uso nell'ipertensione

Sebbene il meccanismo esatto dell'azione ipotensiva della terazosina non sia stato determinato, il rilassamento dei vasi sanguigni periferici appare essere principalmente prodotto per mezzo dell'antagonismo competitivo dei recettori alfa₁-adrenergici postsinaptici. La terazosina produce generalmente una graduale diminuzione iniziale della pressione sanguigna seguita da un'azione antiipertensiva protratta.

L'esperienza clinica indica che alla somministrazione di dosi terapeutiche di terazosina sono associate diminuzioni del 2-5% della concentrazione totale di colesterolo nel plasma, e una diminuzione del 3-7% della concentrazione delle frazioni LDL_C + VLDL_C combinate nel plasma, rispetto ai valori rilevati prima del pre-trattamento.

Uso nell'ipertrofia prostatica benigna (IPB)

Alcuni studi indicano che l'antagonismo dei recettori alfa₁-adrenergici è utile ai fini del miglioramento dell'urodinamica in pazienti affetti da ostruzione vescicale cronica, come da ipertrofia prostatica benigna.

I sintomi dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB) sono principalmente causati dalla presenza di una prostata ingrandita e dall'incremento del tono della muscolatura liscia dell'apertura di uscita della vescica urinaria e della prostata, che è regolato dai recettori alfa₁-adrenergici.

Nel corso di esperimenti *in vitro* è stato mostrato che la terazosina antagonizza le contrazioni del tessuto prostatico umano indotte da fenilefrina. In studi clinici è stato mostrato che terazosina è in grado di migliorare l'urodinamica e la sintomatologia in pazienti affetti da ipertrofia prostatica benigna (IPB).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La terazosina è ben assorbita (80-100%). La terazosina ha un minimo effetto di "primo passaggio" e la dose quasi completa di terazosina è disponibile a livello sistemico. I picchi di concentrazione plasmatica vengono raggiunti approssimativamente 1-2 ore dopo somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità non è influenzata significativamente dall'assunzione di cibo.

Distribuzione

Circa il 90-94% di terazosina si lega alle proteine plasmatiche. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del principio attivo.

Biotrasformazione

I principali metaboliti della terazosina vengono originati attraverso demetilazione e coniugazione.

Eliminazione

Approssimativamente il 10% - 20% di terazosina somministrata per via orale è escreta immutata nelle urine e nelle feci, rispettivamente.

Circa il 40% della dose di terazosina somministrata è eliminata nelle urine e il 60% nelle feci. L'emivita totale di eliminazione è approssimativamente di 8-13 ore.

Linearità/non linearità di farmacocinetica

Dopo somministrazione orale di terazosina l'AUC ed il C_{max} aumentano in proporzione al dosaggio oltre il range raccomandato (2-10 mg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità: è stato mostrato che la terazosina produce tumori benigni del midollo surrenale in ratti di sesso maschile quando è somministrata ad alti dosaggi per un lungo periodo di tempo. Nessun evento di questo tipo è stato osservato in ratti di sesso femminile o in studi simili effettuati su topi. Non è nota la rilevanza di tali scoperte in riferimento all'uso clinico del principio attivo sull'uomo.

Non è stata riportata evidenza di un effetto genotossico della terazosina da studi *in vitro* e *in vivo* su potenziale mutageno della sostanza.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni compressa divisibile da 2 mg contiene: lattosio, amido di mais, talco, magnesio stearato.
Ogni compressa divisibile da 5 mg contiene: lattosio, amido di mais, talco, magnesio stearato, E132.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente 10 compresse divisibili da 2 mg in blister
Scatola di cartone contenente 14 compresse divisibili da 5 mg in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna in particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. GROUP Srl Via Beniamino Segre, 59- 00134 Roma

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PROSTATIL 10 compresse divisibili 2 mg, AIC n. 035051010

PROSTATIL 14 compresse divisibili 5 mg, AIC n. 035051022

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14 Giugno 2002

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO