

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kornam 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje terazosinum 5 mg ve formě terazosini hydrochloridum dihydricum 5,94 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 84,7 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: oranžovo-žluté okrouhlé ploché kulaté tablety se zkosenými hranami, na jedné straně s půlicí rýhou.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- hypertenze
- benigní hyperplazie prostaty

Přípravek Kornam je účinným antihypertenzivem, které lze používat samotné (monoterapie) nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy.

Při léčbě arteriální hypertenze (stupeň 1 a 2) lze terazosin používat samotný (monoterapie), nicméně pokud je terapeutická odpověď nedostatečná, lze jej kombinovat s thiazidovými diuretiky a/nebo jinými antihypertenzivy.

Přípravek Kornam je rovněž indikován k symptomatické léčbě obstrukčních poruch při benigní hyperplazii prostaty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypertenze

Zahajovací dávka je u všech pacientů 1 mg večer před ulehnutím, přičemž tato dávka nesmí být překročena.

Poté se dávka individualizuje. Postupně se v intervalech trvajících přinejmenším 1 týden titruje směrem vzhůru (obvykle zdvojnásobením předchozí dávky), dokud se nedosáhne cílového snížení krevního tlaku.

Obvyklá udržovací dávka se pohybuje v rozmezí 2 až 10 mg jednou denně, přičemž se zpravidla užívá večer před ulehnutím.

Maximální denní dávka je 20 mg. Po vysazení terazosinu trvajícím několik dní musí být léčba

obnovena pomocí zahajovací dávky (1 mg). K zahájení léčby a ve všech případech, kdy je třeba podat dávku 1 mg, není přípravek Kornam 5 mg vhodný.

Benigní hyperplazie prostaty

Zahajovací dávka je u všech pacientů 1 mg večer před ulehnutím. Poté se dávka postupně zvyšuje (přibližně zdvojnásobuje v 1- až 2týdenních intervalech), dokud se nedosáhne cílového klinického účinku. Obvyklá denní dávka je 10 mg. Zlepšení symptomů obstrukce lze pozorovat po dvou týdnech léčby.

Obvyklá udržovací dávka je 5 až 10 mg jednou denně (zpravidla večer před ulehnutím).

Maximální denní dávka je 20 mg.

Není k dispozici dostatek údajů prokazujících, že symptomatická léčba denními dávkami přesahujícími 10 mg je účinnější.

Po vysazení terazosinu trvajícím několik dní musí být léčba obnovena pomocí zahajovací dávky (1 mg). K zahájení léčby a ve všech případech, kdy je třeba podat dávku 1 mg, není přípravek Kornam 5 mg vhodný.

Pokud je podávání přípravku přerušeno na více než několik dní, léčba se musí znovu zahájit pomocí počátečního dávkovacího režimu.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetické studie naznačují, že u pacientů s poruchou funkce ledvin není potřeba žádná změna v doporučeném dávkování.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je třeba titrovat dávku se zvláštní opatrností, jelikož se terazosin metabolizuje převážně v játrech a vylučuje převážně žlučovými cestami. Jelikož nejsou dostupné žádné klinické zkušenosti s použitím u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí, podávání terazosinu se u těchto pacientů nedoporučuje.

Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů není nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Kornam 5 mg u dětí nebyla dosud stanovena.

Způsob podání

Rozsah absorpce terazosinu je přítomností potravy ovlivněn jen mírně, pouze dojde k pozdějšímu nástupu maximální plasmatické koncentrace; to však nemá žádný vliv na klinickou účinnost.

Tento léčivý přípravek je nutno zapít dostatečným množstvím tekutin (např. sklenicí vody).

4.3 Kontraindikace

Známá hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známá hypersenzitivita na kterýkoli strukturálně podobný alfa-adrenergní blokátor.

Pacienti s mikční synkopou v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Terazosin, stejně jako jiné alfa adrenergní blokátory, může navodit synkopu. Synkopiální epizody se objevují během 30 až 90 minut po podání léku. Synkopa se příležitostně objevuje v souvislosti s rychlým zvýšením dávky nebo přidáním dalšího antihypertenziva.

V klinických studiích s pacienty s hypertenzí byla incidence synkopiálních epizod přibližně 1%.

Ve většině případů to pravděpodobně souviselo s výrazným posturálním hypotenzním účinkem, ačkoli synkopiálními epizodám občas předcházely záchvaty tachykardie se srdečním tepem 120 až 160 úderů za minutu.

Objeví-li se synkopa, je nutné pacienta uložit do vodorovné polohy a zahájit nezbytnou podpůrnou léčbu.

Při rychlém vstávání z polohy vleže nebo vsedě se může objevit závrať, malátnost nebo mdloby. Pacient má být na to upozorněn a poučen, že si má lehnout, pokud se tyto symptomy objeví, a pak několik minut sedět než si stoupne, aby se zamezilo jejich opětovnému výskytu.

Tyto nežádoucí účinky se objevují v omezené míře a ve většině případů se neopakují po zahájení léčby nebo po navazující titraci dávky.

Effekt první dávky se může objevit po první dávce terazosinu nebo během zahajovací fáze léčby. Ten zahrnuje výrazné snížení krevního tlaku projevující se zejména ortostatickou hypotenzí (vertigo, malátnost, synkopa). Deplece objemu, omezený příjem soli a pokročilý věk (tj. 65 let a více) riziko posturální hypotenze zvyšují, a to zejména po první dávce. To je nutno mít na mysli rovněž při znovuzahájení léčby terazosinem po několikadenní přestávce. V takových případech je nutno předepsat zahajovací dávku 1 mg. K zahájení léčby a ve všech případech, kdy je třeba podat dávku 1 mg, není přípravek Kornam 5 mg vhodný.

Pacienty je nutno upozornit na možnost vzniku priapismu. I když k tomuto jevu dochází při léčbě terazosinem mimořádně vzácně (jeden případ na několik tisíc léčených), musí pacient v případě erekce trvající více než 4 hodiny nebo v případě bolestivé erekce vyhledat lékařskou pomoc; priapismus představuje akutní stav vyžadující okamžitý zásah, aby se zabránilo těžkému poškození penisu vedoucímu k trvalé erektilní dysfunkci.

Při současném podávání inhibitorů PDE-5 (jako je sildenafil, tadalafil a vardenafil) a terazosinu je nutná opatrnost, protože to u některých pacientů může vést k symptomatické hypotenzii. Aby se minimalizovalo riziko posturální hypotenze, pacient by měl být stabilizován na terapii alfa-blokátory před zahájením léčby inhibitory PDE-5 (viz bod 4.5).

Během operace katarakty byl u některých pacientů léčených tamsulosinem nebo léčených tamsulosinem v minulosti pozorován syndrom plovoucí duhovky (Intraoperative Floppy Iris Syndrome – IFIS – varianta syndromu úzké zornice). Rovněž byla zaznamenána ojedinělá hlášení u jiných blokátorů alfa-1 receptoru, přičemž nelze vyloučit, že jde o účinek celé této třídy léčiv. Jelikož IFIS může vést ke zvýšení komplikací při operaci katarakty, je nutno předem očního chirurga o stávající nebo minulou léčbu blokátory alfa-1 receptoru uvědomit.

V důsledku svého vazodilatačního účinku je nutno terazosin používat opatrně u pacientů s kterýmkoli z následujících onemocnění srdce:

- plicní edém v důsledku aortální nebo mitrální stenózy
- srdeční nedostatečnost při zvýšeném minutovém výdeji
- selhání pravé komory v důsledku plicní embolie nebo perikardiálního výpotku
- selhání levé komory s nízkým plicním tlakem.

Laboratorní testy

V kontrolovaných klinických studiích byl pozorován malý, ale statisticky signifikantní pokles hematokritu, hemoglobinu, leukocytů, celkové bílkoviny a albuminu. Tyto laboratorní nálezy svědčí o možné hemodiluci. Léčba terazosinem po dobu 24 měsíců nemá signifikantní vliv na hladinu prostatického specifického antigenu (PSA).

Kornam obsahuje laktosu

Tento přípravek obsahuje laktosu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo

malabsorpci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Opatrnosti je třeba při současném používání terazosinu a jiných antihypertenziv kvůli možnosti vzniku výrazné hypotenze. Je-li do schématu přidáno diuretikum či antihypertenzivum, může být nutné retitrovat dávku.

Kombinace terazosinu s jinými alfablokátory se nedoporučuje.

Dále může být antihypertenzní účinek zesílen při současném podávání terazosinu s vazodilatátory a nitráty.

Současné podávání inhibitorů PDE-5 (jako je sildenafil, tadalafil a vardenafil) a terazosinu může u některých pacientů vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.4).

Sympatomimetika mohou antihypertenzní účinky terazosinu snižovat; terazosin může snižovat krevní tlak a cévní odpověď na dopamin, efedrin, epinefrin, metaraminol, methoxamin a fenylefrin.

Terazosin může mít vliv na aktivitu reninu v plazmě a na vylučování kyseliny vanilmandlové močí. To je nutno brát v úvahu při interpretaci laboratorních údajů.

Terazosin snižuje hypertenzní účinky intravenózně podaného klonidinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Bezpečnost terazosinu během těhotenství a kojení nebyla dosud stanovena. Terazosin se proto během těhotenství nemá užívat, ledažby potenciální přínos převážil možné riziko.

Není známo, zda se terazosin vylučuje do lidského mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Terazosin v tabletách má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienty je nutno upozornit na možnost vzniku ortostatické hypotenze (točení hlavy, vertigo) a/nebo synkopy, zejména při zahájení nebo obnovení léčby, při úpravě dávky a/nebo přidání dalších léčiv. Rovněž se může vyskytnout slabost, malátnost a únava. Pacienty, kteří řídí nebo obsluhují stroje, je nutno na tyto nežádoucí účinky upozornit a je nutno je poučit, aby neřídili nebo nevykonávali nebezpečné činnosti během prvních 12 hodin po podání zahajovací dávky nebo po jakékoli změně léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seříděny podle třídy orgánových systémů a následujících frekvencí.

Velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

velmi vzácné ($< 1/10000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Časté: Sinusitida

Není známo: Bronchitida, symptomy podobné chřipce, nazofaryngitida, faryngitida, rýma, infekce močových cest

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: Trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Není známo: Anafylaktické reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: Dna

Psychiatrické poruchy

Časté: Nervozita

Méně časté: Snížené libido, deprese

Není známo: Insomnie

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolesti hlavy, závrat'

Časté: Parestézie, ospalost

Není známo: Synkopa

Poruchy oka

Časté: Rozostřené vidění

Není známo: Konjunktivitida

Poruchy ucha a labyrintu

Velmi časté: Vertigo

Není známo: Tinnitus

Srdeční poruchy

Časté: Palpitace, tachykardie

Není známo: Arytmie, fibrilace síní

Cévní poruchy

Časté: Ortostatická hypotenze

Není známo: Vazodilatace

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: Dyspnoe, nazální kongesce

Není známo: Kašel, epistaxe

Gastrointestinální poruchy

Časté: Nausea

Není známo: Bolesti břicha, zácpa, průjem, sucho v ústech, dyspepsie, flatulence, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Není známo: Hyperhidróza, pruritus, vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Bolesti v končetinách, bolesti zad

Není známo: Artralgie, artritida, artropatie, myalgie, bolesti šije, bolesti ramene

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: Zvýšená frekvence močení, inkontinence

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Erektální dysfunkce

Není známo: Priapismus

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Není známo: Syndrom plovoucí rohovky

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Astenie
Časté: Periferní edém, únava, edém sliznice
Méně časté: Edém
Není známo: Bolesti hrudníku, faciální edém, pyrexie

Vyšetření

Vzácné: Zvýšení tělesné hmotnosti
Není známo: Snížený albumin, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, snížený celkový protein, snížení počtu leukocytů

Ani při dlouhodobé léčbě (24 měsíců) neměl terazosin žádné významné účinky na plasmatickou koncentraci celkového nebo volného prostatického specifického antigenu (PSA).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:

www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Pokud by předávkování přípravkem Kornam vedlo k akutní hypotenzi, primárně nejdůležitější je kardiiovaskulární podpora. Obnova krevního tlaku a normalizace tepu může být dosažena uložením pacienta do polohy vleže. Pokud je toto opatření nedostačující, šok by se primárně měl léčit expandéry plazmy, a pokud je to nutné, měly by být použity vazopresory. Je nutno pečlivě sledovat renální funkce a v případě potřeby podpořit funkce vitálních orgánů. V důsledku výrazné vazby terazosinu na plasmatické proteiny není dialýza přínosná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté alfa-adrenergických receptorů
ATC kód: G04CA03

Terazosin je dlouhodobě působícím selektivním postsynaptickým alfa-1-adrenergním antagonistou. Ačkoliv přesný mechanismus účinku terazosinu není znám, snižuje krevní tlak snížením periferní rezistence. Vazodilace rezistenčních a kapacitních cévních systémů je navozena hlavně antagonismem na receptorech. To vede ke snížení preloadu a afterloadu v klidu i při zátěži. Na rozdíl od méně selektivních alfa antagonistů může selektivní blokáda alfa-1-adrenergických receptorů navozená terazosinem umožnit funkčnost alfa-2 receptorů, čímž se zabrání disproporčnímu zvýšení uvolňování noradrenalinu, uvolňování reninu a tepu srdce.

Klinické studie ukázaly, že terazosin má výhodné účinky na profily plasmatických lipidů: snižuje triglyceridy, celkový cholesterol, hladiny LDL a VLDL cholesterolu a zvyšuje hladiny HDL cholesterolu a poměr HDL cholesterol/celkový cholesterol.

Jelikož terazosin nemá metabolické nežádoucí účinky, lze jej bezpečně používat u pacientů s onemocněním diabetes mellitus, astmatem a dnou.

Bylo prokázáno, že přípravek Kornam zlepšuje rychlost výtoku moči a omezuje symptomy spojené s benigní hyperplazií prostaty relaxací hladké svaloviny hrdla močového měchýře a prostaty, která je navozena bloádou alfa-1-adrenoceptorů. Jelikož ve stěně močového měchýře je relativně málo alfa-

1 adrenoceptorů, je terazosin schopen snížit obstrukci výstupu z měchýře, aniž by ovlivnil jeho kontraktilitu. Zlepšení léčby benigní hyperplazie prostaty lze pozorovat po 2 týdnech léčby přípravkem Kornam, přičemž nejlepší klinické odpovědi se dosáhne po 4 až 6 týdnech léčby. I když blokáda alfa-1 adrenergických receptorů snižuje u hypertenzních pacientů krevní tlak, léčba normotenzních pacientů s benigní hyperplazií prostaty terazosinem ke klinicky významnému snížení krevního tlaku nevede.

Omezená měření maximální odpovědi (2 až 3 hodiny po podání dávky) během chronického podávání terazosinu ukazují, že tato odpověď je poněkud větší než minimální 24hodinová odpověď, což naznačuje jisté oslabení odpovědi za 24 hodin, pravděpodobně v důsledku poklesu koncentrací terazosinu v krvi na konci dávkovacího intervalu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Terazosin se po perorálním podání z gastrointestinálního traktu rychle a prakticky úplně vstřebá, přičemž maximálních sérových koncentrací se dosáhne jednu hodinu po požití; jeho biologická dostupnost je 90%.

Nezdá se, že by potrava rozsah absorpce ovlivňovala, nicméně oddaluje dobu dosažení maximální koncentrace přibližně o 1 hodinu. Potrava snižuje maximální sérové hladiny, aniž by měla vliv na celkové AUC (plocha pod křivkou průběhu plazmatické koncentrace v čase) nebo na klinickou odpověď.

Maximální plazmatické koncentrace terazosinu se dosáhne 1 hodinu po podání.

Maximální antihypertenzní účinek se pozoruje 3 hodiny po požití, účinek přetrvává 24 hodin po poslední dávce.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem se odhaduje na 25 až 30 litrů.

Terazosin je z 90 až 94 % navázán na plazmatické proteiny. Vazba na proteiny je v celém klinicky pozorovaném rozmezí koncentrací konstantní.

Biotransformace

Terazosin je metabolizován v játrech hydrolýzou, O-demethylací a N-dealkylací. Byly identifikovány 4 metabolity: 6- a 7-O-demethylterazosin, piperazinový derivát terazosinu a diaminový derivát piperazinové sloučeniny.

Hlavní cestou vylučování terazosinu je žlučový trakt; 55 až 60 % celkové perorální dávky terazosinu, z nichž přibližně jedna třetina se vyloučí v nezměněné formě. Okolo 10 % perorálně podaného terazosinu se vyloučí močí v nezměněné formě, 30 % jako neaktivní metabolity.

Jelikož terazosin nemá metabolické nežádoucí účinky, je vhodný pro pacienty s onemocněním diabetes mellitus nebo dnou.

Eliminační poločas je okolo 12 hodin.

Eliminace

Celkově se přibližně 40 % podané dávky vyloučí močí a přibližně 60 % stolicí. Přibližně 10 % perorálně podané dávky se vyloučí jako mateřská látka do moči a přibližně 20 % do stolice. Zbytek se vyloučí jako metabolity.

Eliminační poločas je okolo 12 hodin.

Renální clearance je 9 až 12,5 ml/min.

Porucha funkce ledvin

Nedostatečnost ledvin, ani závažná, farmakokinetiku přípravku Kornam neovlivňuje.

Není známo, zda se terazosin vylučuje do lidského mateřského mléka.

55 až 60 % terazosinu se vyloučí stolicí, z toho 20 % v nezměněné formě.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Farmakokinetika terazosinu není u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí, u starších pacientů ani u pacientů s městnavým srdečním selháním významně změněna.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti neodhalily žádná specifická rizika pro lidi.

Karcinogeneze: u zvířat nebyl žádný karcinogenní potenciál prokázán.

Předklinické studie prokázaly, že velmi vysoké dávky terazosinu podávané dlouhodobě samcům potkanů vedou ke vzniku benigních tumorů dřeně nadledvin. Tento účinek nebyl u samic potkanů a myši pozorován.

Význam tohoto zjištění pro klinické používání terazosinu u lidí není znám.

Reprodukční studie na potkanech a králících, kterým byly podávány perorální dávky terazosinu, představující 1330- respektive 165násobek doporučené maximální dávky pro člověka, neodhalily žádné teratogenní účinky.

Tyto dávky zvyšovaly resorpci plodu u potkanů a králíků a vedly ke zvýšenému počtu změn kostry u studií na králících. Navíc byl u potomků králíků pozorován pokles váhy plodu a zvýšený počet nadpočetných žeber. Toxicita pro embryo/plod u obou druhů se přisuzuje toxicitě pro matku. U dávek přesahujících 75násobek doporučené maximální dávky pro člověka byl rovněž pozorován významný vzestup mortality mláďat.

U potomstva březích potkanů, kterým byly podávány dávky terazosinu, dosahující 7,5- až 750násobku maximální terapeutické dávky pro člověka, nebyl pozorován žádný vzestup malformací.

Pozorování ze studií na zvířatech ukazují, že terazosin a jeho metabolity se přenášejí z krve do mléka. Molekulová hmotnost (okolo 424 u volné báze) je dostatečně nízká na to, aby se dalo předpokládat, že se látka do mateřského mléka vylučuje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, kukuřičný škrob, mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, žlutý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička. Velikost balení: 30 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

58/481/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 09. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 18.11.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 5. 2021