

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Heitrin® 1 mg Tabletten
 Heitrin® 2 mg Tabletten
 Heitrin® 5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Terazosinhydrochlorid 2 H₂O

Heitrin 1 mg:
 1 Tablette enthält 1,187 mg Terazosinhydrochlorid 2 H₂O, entsprechend 1 mg Terazosin.

Heitrin 2 mg:
 1 Tablette enthält 2,374 mg Terazosinhydrochlorid 2 H₂O, entsprechend 2 mg Terazosin.

Heitrin 5 mg:
 1 Tablette enthält 5,935 mg Terazosinhydrochlorid 2 H₂O, entsprechend 5 mg Terazosin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Heitrin 1 mg Tablette enthält 128,56 mg Lactose (als Monohydrat).
 Eine Heitrin 2 mg Tablette enthält 381,84 mg Lactose (als Monohydrat).
 Eine Heitrin 5 mg Tablette enthält 369,21 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Heitrin ist angezeigt zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die benötigten unterschiedlichen Dosierungen stehen entsprechende Tablettenstärken zur Verfügung. Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Essentielle Hypertonie:

Grundsätzlich sollte die Behandlung einschleichend mit der niedrigsten Dosierung Heitrin (Heitrin 1 mg Tabletten) begonnen und langsam bis zur individuellen Wirkdosis gesteigert werden, gemäß folgendem Dosierungsschema (siehe Tab. 1).

Die Dosierung von Heitrin kann dann unter Berücksichtigung eines verzögerten Ansprechens in wöchentlichen Abständen bis zur Erzielung und Aufrechterhaltung der gewünschten Blutdrucksenkung erhöht werden.

den. Hierfür stehen 2 mg und 5 mg Tabletten zur Verfügung.

Nach Tag 21 kann die Dosierung gegebenenfalls auf 10 mg Terazosin erhöht werden.

Die Erhaltungsdosis muss an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden. Sie liegt zwischen 2 mg und 10 mg Terazosin täglich.

Die maximale Tagesdosis sollte 20 mg Terazosin nicht überschreiten.

Älteren Patienten

Pharmakokinetische Untersuchungen bei älteren Patienten zeigten, dass keine größeren Veränderungen hinsichtlich der empfohlenen Dosierung notwendig sind. Jedoch sollte bei diesen Patienten die Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden und eine Dosissteigerung nur unter genauer Beobachtung vorgenommen werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Terazosin besonders vorsichtig dosiert werden, da Terazosin größtenteils über die Leber abgebaut wird. Bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Pharmakokinetische Untersuchungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz zeigten, dass keine größeren Veränderungen hinsichtlich der empfohlenen Dosierung notwendig sind. Jedoch sollte bei diesen Patienten die Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden und eine Dosissteigerung nur unter genauer Beobachtung vorgenommen werden.

Orthostatische Hypotonie

Es liegen Berichte vor, dass orthostatische Hypotonie bei Patienten auftritt, die Terazosin für die symptomatische Behandlung einer durch BPH verursachten Blasenentleerungsstörung erhalten haben. In diesen Fällen trat eine orthostatische Hypotonie häufiger bei Patienten auf, die 65 Jahre und älter waren (5,6%) als bei denjenigen, die jünger als 65 Jahre waren (2,6%).

Anwendung mit Thiazid-Diuretika und anderen Antihypertonika

In Kombination mit harntreibenden Arzneimitteln (Thiazid-Diuretika) oder einem anderen Blutdruck senkenden Arzneimitteln sollte die Terazosindosis reduziert oder abgesetzt und, falls erforderlich, eine erneute DosisEinstellung vorgenommen werden. Zusammen mit Thiaziden oder anderen Antihypertensiva sollte Heitrin nur mit besondere

rer Vorsicht angewandt werden, da sich eine Hypotonie entwickeln kann.

Kinder und Jugendliche

Heitrin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Die erste Tablette einer Stärke sollte abends 1–2 Stunden vor dem Zubettgehen eingenommen werden. Es ist darauf zu achten, dass diese Einnahmeempfehlung befolgt wird, um das Risiko eines übermäßigen Blutdruckabfalls als Reaktion auf diese Anfangsdosis zu minimieren.

Alle folgenden Tabletten derselben Stärke können entweder abends oder morgens eingenommen werden.

Die Einnahme der Tabletten soll mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) erfolgen.

Die Dauer der Behandlung wird vom behandelnden Arzt festgelegt. Die Therapie mit Terazosin ist eine Langzeittherapie, die nur nach ärztlicher Anweisung unterbrochen werden sollte. Im Fall einer Therapieunterbrechung ist spätestens nach einer zweitägigen Unterbrechung erneut eine schrittweise Dosissteigerung durchzuführen, beginnend mit 1 mg Terazosin abends vor dem Zubettgehen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Heitrin und anderen blutdrucksenkenden Mitteln gelten die obigen Dosisrichtlinien nur, wenn diese Arzneimittel in ihrer Dosis reduziert oder abgesetzt werden (siehe auch 4.4.).

4.3 Gegenanzeigen

Heitrin ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinazoline (z. B. Prazosin, Doxazosin, Alfuzosin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Milktionssynkopen in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Heitrin bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Vor allem nach Einnahme der ersten Dosis ("Effekt der 1. Dosis") oder bei Dosiserhöhung kann es zu übermäßigem Blutdruckabfall, besonders im Stehen und beim Lagewechsel, kommen. In diesen Fällen treten Beschwerden, wie Schwäche, Schwindel und in sehr seltenen Fällen Bewusstseinsverlust, gelegentlich eingeleitet durch supraventrikuläre Tachykardie, auf.

Damit ist auch zu rechnen, wenn die Einnahme nach einer Unterbrechung von zwei oder mehr Tagen wieder aufgenommen wird (siehe Abschnitt 4.2). Diese Störungen halten in der Regel nur kurze Zeit an und treten meist bei Fortführung der Behandlung nicht mehr auf. Da die Wahrscheinlichkeit einer solchen Nebenwirkung bei Verabreichung einer höheren als der empfohlenen Anfangsdosis größer ist, sollte die Dosierungsanleitung sorgfältig befolgt werden.

Tab. 1: Dosissteigerung auf die Erhaltungsdosis bei Hypertonie.

Dosierungsstufen	Tagesdosis Terazosin	Tablette/Tag	Mindesttherapiedauer dieser Dosierstufe vor dem Wechsel zur nächst höheren Dosierung
1. Stufe (Tag 1–7)	1 mg	1 × 1 Tablette Heitrin 1 mg	7 Tage
2. Stufe (Tag 8–14)	2 mg	1 × 1 Tablette Heitrin 2 mg	7 Tage
3. Stufe (Tag 15–21)	5 mg	1 × 1 Tablette Heitrin 5 mg	7 Tage

Nach Dosiserhöhung und nach Wiederaufnahme einer unterbrochenen Einnahme sollten abrupte Lagewechsel oder langes Stehen vermieden werden. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Stresssituationen, die zu Synkopen führen können, zu vermeiden, sich zu setzen oder hinzulegen, sobald Symptome eines erniedrigten Blutdrucks auftreten, obwohl diese Symptome nicht immer orthostatisch sein müssen, und vorsichtig zu sein beim Aufstehen aus sitzender oder liegender Position. Patienten sollten sofort ihren Arzt kontaktieren, wenn Schwindel, Verwirrtheit oder Herzklopfen auftreten, so dass eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden kann (siehe auch Abschnitt 4.8).

Der Patient sollte auf die Gefahr des Auftretens orthostatischer Dysregulation und von Priapismus hingewiesen werden und Verhaltensmaßregeln für diese Situationen erhalten. Hinsichtlich des Priapismus sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass er beim Auftreten sofort einen Arzt aufsucht, da anderenfalls die Gefahr einer permanenten erektilen Dysfunktion besteht.

Kombination mit anderen Antihypertensiva:

Wegen der Gefahr übermäßiger Blutdrucksenkung ist Vorsicht angebracht bei gleichzeitiger Anwendung von Terazosin und Thiaziden oder anderen antihypertensiven Arzneimitteln. Soll während der Therapie mit Terazosin ein Thiazid-Diuretikum oder ein anderes antihypertensives Arzneimittel hinzugefügt werden, so muss Terazosin reduziert oder abgesetzt werden; eine erneute Dosistitration ist erforderlich. Bei Verabreichung von Terazosin zusätzlich zu anderen Antihypertensiva ist die Dosis der anderen Antihypertensiva vor Therapiebeginn zu reduzieren und nach Terazosineinstellung anzupassen.

Kombination mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil) und Terazosin kann bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen. Um das Risiko für die Entwicklung einer orthostatischen Hypotonie zu vermindern, sollten die Patienten stabil auf die alpha-Blocker Therapie eingestellt sein, wenn sie Phosphodiesterase-5-Inhibitoren anwenden.

Terazosin sollte aufgrund der vasodilatatorischen Wirkung bei folgenden kardialen Zuständen vorsichtig eingesetzt werden:

- Lungenödem durch Aorten- oder Mitralklappenstenose
- High-Output-Herzinsuffizienz
- Rechtsherzinsuffizienz durch Lungenembolie oder Pericarderguss
- Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck

Bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit kann ein zu rascher oder zu starker Blutdruckabfall zu einer Verschlechterung der Angina pectoris-Beschwerden führen.

Vorsicht ist angebracht bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die möglicherweise den Leberstoffwechsel beein-

flussen (z. B. PDE-5 Hemmer, Calcium Antagonisten, Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE) und Cimetidin).

Harnwegserkrankungen:

Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die gleichzeitig eine Stauung der oberen Harnwege, einen chronischen Harnwegsinfekt oder Blasensteine aufweisen, sind nicht mit Terazosin zu behandeln. Terazosin sollte bei Patienten mit einer Überlaufblase, Anurie oder fortgeschrittenem Nierenversagen nicht eingesetzt werden.

Terazosin darf nur bei regelmäßiger urologischer Kontrolle verwendet werden.

Leberfunktionsstörung:

Terazosin sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion besonders vorsichtig eingesetzt werden. Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen, wird die Anwendung von Terazosin bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Labortests:

Kleine, aber statistisch signifikante Abnahmen des Hämatokrits, des Hämoglobins, der weißen Blutkörperchen, des Gesamtproteins und des Albumins wurden in kontrollierten klinischen Studien beobachtet. Diese Laborbefunde deuten auf eine mögliche Hämodilution hin. Eine bis zu 24 Monate dauernde Behandlung mit Terazosin hat keinen signifikanten Effekt auf die Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Werte.

Unterbrechung der Verabreichung für mehrere Tage:

Wenn die Verabreichung für mehr als 2 Tage unterbrochen wurde, sollte die Therapie unter Verwendung des anfänglichen Dosierungsschemas erneut eingeleitet werden.

Kinder und Jugendliche:

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Terazosin bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung:

Pharmakokinetische Studien zeigen, dass die empfohlene Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht geändert werden muss. Es liegen keine Belege dafür vor, dass Terazosin eine Niereninsuffizienz verschlimmert.

Anwendung bei Patienten mit Grauem Star:

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder bis kurz vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat während Katarakt-Operationen das sog. „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) auf. Diese Variante des Syndroms der kleinen Pupille ist sowohl durch eine „schlafte“ Iris gekennzeichnet, die durch die intraoperative Strömung der Spüllösung „aufgebläht“ wird, als auch durch eine – trotz präoperativer Gabe pupilenerweiternder Medikamente – progressive Pupillenverengung und einen potentiellen Irisprolaps in Richtung der Einschnitte zur Phakoemulsifikation.

Da auch bei Anwendung anderer alpha-Blocker vereinzelt das Auftreten einer IFIS gemeldet wurde, kann ein Gruppeneffekt nicht ausgeschlossen werden. IFIS kann zu

Komplikationen während der Operation führen. Deshalb sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte vor einer Kataraktoperation darüber informiert werden, ob die Patienten aktuell alpha-Blocker anwenden oder diese früher erhielten. Augenärzte sollten bei solchen Patienten darauf vorbereitet sein, ihr chirurgisches Vorgehen entsprechend zu modifizieren (z. B. Irishaken, Dilatator-Ringe, viskoelastische Substanzen). Das präoperative Absetzen der Alpha₁-Blocker scheint keine Vorteile zu bieten.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Bei Patienten, die neben Terazosin ACE-Hemmer oder Diuretika erhielten, wurde im Vergleich zu den übrigen Patienten häufiger von Schwindel und anderen Nebenwirkungen berichtet. Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die den Blutdruck beeinflussen (z. B. ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker, Calciumantagonisten, Diuretika), wegen der Gefahr eines massiven Blutdruckabfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ und Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Eine Kombination mit anderen Alpha-Rezeptorenblockern wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) kann bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Terazosin soll in der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko angewendet werden. Erfahrungen zur Anwendung von Terazosin bei Schwangeren liegen nicht vor. Daten aus Tierstudien haben gezeigt, dass Terazosin die Dauer einer Schwangerschaft verlängern oder die Wehen hemmen kann. Terazosin sollte daher nicht kurz vor einer Entbindung angewendet werden.

Terazosinhydrochlorid hatte weder in Ratten noch in Kaninchen eine teratogene Wirkung, wenn es oral in Dosierungen verabreicht wurde, die um das 1330-fache bzw. um das 165-fache über der maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen lag. Fetale Resorption wurde bei Ratten beobachtet, denen 480 mg/kg/Tag verabreicht wurden, eine Dosis, die um das 1330-fache über der therapeutischen Dosis beim Menschen lag. Die Nachkommen von Kaninchen, die Dosen erhielten, die bis zu 165-fach größer waren als der maximale therapeutische Dosis beim Menschen, zeigten eine Erhöhung fetaler Resorptionen, ein

reduziertes Körpergewicht und eine höhere Inzidenz von überzähligen Rippen. Es wird angenommen, dass diese Befunde die Folge einer maternalen Toxizität sind.

Nicht-teratogene Wirkungen

In einer peri- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten wurde im Vergleich zu der Kontrollgruppe unter den Nachkommen von Ratten, denen 120 mg/kg/Tag verabreicht wurde (eine Dosis, die 300-mal größer ist als die empfohlene Höchstdosis beim Menschen) eine signifikante Zunahme von Todesfällen während der dreiwöchigen Frist nach der Geburt beobachtet.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Terazosin in die Muttermilch übergeht, sollte Terazosin bei stillenden Frauen nur mit Vorsicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor. Siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ für weitere Einzelheiten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Blutdruckabfall auftreten können und unter welchen Umständen sie bevorzugt auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Innerhalb der ersten 12 Stunden nach Einnahme der Initialdosis und nach Dosissteigerung sollte der Patient nicht am Straßenverkehr teilnehmen und keine gefährlichen Arbeiten ausführen.

4.8 Nebenwirkungen

Zu Beginn der Behandlung, bei Einnahme der nächst höheren Dosisstufe oder bei erneuter Einnahme nach kurzer Einnahmepause kann es zu übermäßigem Blutdruckabfall kommen.

Wie andere Alpha-Rezeptorenblocker kann Terazosin Synkopen verursachen. Diese treten meistens innerhalb von 30 bis 90 Minuten nach der Tabletteneinnahme auf. In klinischen Studien zum Bluthochdruck traten synkopiale Episoden in einer Häufigkeit von ungefähr 1 % auf. Als Ursache wurde zumeist orthostatische Dysregulation angenommen, obwohl die Synkopen gelegentlich mit einer Tachykardie mit Frequenzen von 120 bis 160 Herzschlägen pro Minute eingeleitet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktoide Reaktionen
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Wahrnehmungs- und Stimmungsbeeinträchtigungen
Nicht bekannt: Depressionen

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörung, Benommenheit

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen (verfälschtes Farben-/Verschwommensehen)
Nicht bekannt: Amblyopie

Herzkrankungen

Häufig: Brustschmerzen, Palpitationen
Gelegentlich: Tachykardie
Sehr selten: Vorhofflimmern

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Dysregulation, Synkope

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Atemnot, "verstopfte Nase", Rhinitis, Nasenbluten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit
Gelegentlich: Verstopfung, Diarrhö, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, unspezifische Hautreaktion (z. B. Urtikaria)
Selten: Angioödem
Nicht bekannt: Ausschlag

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Blasenentleerungsstörungen
Nicht bekannt: Harnwegsinfektion, Harninkontinenz insbesondere bei postmenopausalen Frauen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Potenzstörungen, abnormale Ejakulation (z. B. Hämatospermie)
Gelegentlich: Priapismus, verminderte Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Stupor, Schwächegefühl
Gelegentlich: Ödeme

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme
Folgende Nebenwirkungen, die nicht in gesichertem kausalem Zusammenhang mit der Einnahme von Terazosin stehen, wur-

den in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet:

Schwellungen im Gesicht, Fieber, Bauch-, Nacken-, Rücken-, Schulterschmerzen, Gefäßerweiterung, Arrhythmie, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Blähungen, Gicht, Arthralgie, Arthritis, Gelenksbeschwerden, Muskelschmerzen, Parästhesien, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Bronchitis, grippeähnliche Symptome, Pharyngitis, Sinusitis, Erkältungszeichen, Exanthem, Husten, Schwitzen, Konjunktivitis, Tinnitus, Impotenz, häufiger Harndrang.

Kontrollierte klinische Studien lassen das mögliche Auftreten einer Hämodilution vermuten, wodurch bestimmte Blutbildwerte wie Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozyten, Gesamteiweiß und Albumin erniedrigt erscheinen.

Die Behandlung mit Terazosin länger als 24 Monate hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Werte des Prostata-spezifischen Antigens (PSA).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung von Heitrin führt in der Regel zu Hypotonie, unter Umständen verbunden mit Synkopen.

Behandlung

Bei Hypotonie infolge einer Überdosierung sollte in erster Linie das kardiovaskuläre System stabilisiert werden. Zur Normalisierung von Blutdruck und Herzfrequenz sollte der Patient auf dem Rücken in Kopftieflage gebracht werden. Bei Vorliegen einer schweren Hypotonie sollten Plasmaexpander und Vasopressoren gegeben werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und, falls erforderlich, unterstützt werden. Da Terazosin im Plasma vorwiegend proteingebunden vorliegt, ist eine Dialyse als Therapiemaßnahme nicht indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensivum, ATC-Code: C02CA Urologikum, ATC-Code: G04CA03

Terazosin ist ein postsynaptischer Alpha-Rezeptorenblocker.

Hypertonie:

Patienten mit Bluthochdruck weisen neben anderen Symptomen einen erhöhten Tonus der Gefäßmuskulatur (Sympathikustonus) und einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand auf.

Der Tonus der Gefäßmuskulatur wird durch adrenerge Alpha-Rezeptoren reguliert. Periphere postsynaptische Alpha₁- (quantitativ überwiegend) und Alpha₂-Rezeptoren sind funktionell an der Konstriktion der Arteriolen beteiligt, die durch endogenes Adrenalin und Noradrenalin ausgelöst wird.

Durch selektive Alpha₁-Blockade durch Terazosin wird eine Erweiterung der Arteriolen hervorgerufen, die in der Folge zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes und zu einer Blutdrucksenkung führt. Eine Blutdrucksenkung tritt bereits innerhalb von 15 Minuten nach der Tabletteneinnahme ein.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Klinische Studien zeigten, dass die Cholesterinplasma-Konzentration im Vergleich zum Wert vor Behandlung mit Terazosin in therapeutischer Dosis um 2–5% sank; die Plasma-Konzentration der kombinierten LDLc + VLDLc Fraktion sank um 3–7%.

Der Effekt von Terazosin auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Terazosin wird nach oraler Gabe schnell und fast vollständig resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 78–96%. Durch Nahrungsaufnahme wird die Bioverfügbarkeit nicht wesentlich beeinflusst. Maximale Plasmakonzentrationen werden bereits ½ – 1½ Stunden nach oraler Einnahme erreicht.

Verteilung

Ungefähr 90–94% der Substanz werden an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Terazosin erfolgt hauptsächlich in der Leber über eine Hydrolyse der Amidbindung, eine O-Demethylierung und zu einem geringen Maße über eine Piperazinring-Spaltung und eine N-Desalkylierung. Es konnten 7 verschiedene Metaboliten nachgewiesen werden.

Elimination

Etwa 40% der verabreichten Substanzmenge werden über den Urin und 60% über die Faeces ausgeschieden.

Etwa 10% des Wirkstoffs werden unverändert über den Urin, 20% über die Faeces ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 8–14 Stunden. Die Elimination von Terazosin wird bei eingeschränkter Nierenfunktion nur unwesentlich beeinträchtigt.

Dialysierbarkeit und Verhalten bei forcierter Diurese:

Aufgrund der hohen Proteinbindung von Terazosin ist keine signifikante Ausscheidung durch eine Hämodialyse zu erwarten. Bei funktionell anephrischen Patienten werden etwa 7–10% der Substanz über die Dialyse ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach oraler Verabreichung von Terazosin steigen AUC und C_{max} dosisproportional über den empfohlenen Dosisbereich (2–10 mg) an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen zur Embryotoxizität an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Terazosin ergeben. Embryotoxische Wirkungen traten oberhalb von Tagesdosen von 60 mg/kg/Tag (Ratte) bzw. 22 mg/kg/Tag (Kaninchen) auf.

Ab einer Dosis von 8 mg/kg/Tag wurde bei Ratten eine Verlängerung der Tragzeit beobachtet. Die postnatale Entwicklung der Jungen war verzögert. Dosen ab 30 mg/kg/Tag verursachten Fertilitätsstörungen bei Ratten (verminderte Trächtigkeitsrate). Dies wird auf eine Spermatogenesestörung zurückgeführt.

Die Plazentagängigkeit von Terazosin wurde an Ratten nachgewiesen.

Untersuchungen zur Ausscheidung in die Muttermilch liegen nicht vor.

Mutagenität und Kanzerogenität

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Terazosin. Langzeituntersuchungen an Mäusen und Ratten ergaben keine für die therapeutische Anwendung relevanten Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Terazosin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Heitrin 1 mg:
Lactose; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Maisstärke; vorverkleisterte Stärke; Talkum.

Heitrin 2 mg:
Chinolingelb, Lactose; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Maisstärke; vorverkleisterte Stärke; Talkum.

Heitrin 5 mg:
Eisen(III)oxid, Lactose; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Maisstärke; vorverkleisterte Stärke; Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackung aus PVC-PVDC-Verbundfolie und Aluminiumfolie Faltschachtel

Heitrin 1 mg Tabletten

Packung mit 10 Tabletten N 1
Packung mit 50 Tabletten N 2
Packung mit 100 Tabletten N 3

Heitrin 2 mg Tabletten

Packung mit 20 Tabletten N 1
Packung mit 50 Tabletten N 2
Packung mit 100 Tabletten N 3

Heitrin 5 mg Tabletten

Packung mit 20 Tabletten N 1
Packung mit 50 Tabletten N 2
Packung mit 100 Tabletten N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irland

medinfo@amdipharm.com
Tel. Deutschland: 02129 53015-9101

8. Zulassungsnummern

Heitrin 1 mg: 4912.00.00
Heitrin 2 mg: 4912.01.00
Heitrin 5 mg: 4912.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20.11.1984

10. Stand der Information

10/2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

AM-HE-TB-1-2-5-FI-4.0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt