



HYTRIN®
cloridrato de terazosina

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

HYTRIN®

cloridrato de terazosina

Formas Farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

HYTRIN® (cloridrato de terazosina) 2 mg: Embalagens com 14 comprimidos, (Lista nº E-429) – Via Oral

HYTRIN® (cloridrato de terazosina) 5 mg: Embalagens com 15 e 30 comprimidos, (Lista nº E-430) – Via Oral

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido 2 mg contém:

cloridrato de terazosina diidratado (equivalente a 2 mg de terazosina)..... 2,374 mg

Excipientes: lactose, corante amarelo FDC nº 6, amido de milho, talco, estearato de magnésio.

Cada comprimido 5 mg contém:

cloridrato de terazosina diidratado (equivalente a 5 mg de terazosina)5,935 mg

Excipientes: lactose, corante azul FDC nº 2, corante amarelo FDC nº 6, amido de milho, talco, estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO:

HYTRIN® (cloridrato de terazosina) é um medicamento que tem a capacidade de se ligar a um tipo específico de receptores chamados “adrenoceptores” do tipo alfa-1. Esses receptores estão envolvidos no aparecimento de várias doenças, tais como a pressão alta (hipertensão arterial) ou problemas de aumento da próstata não relacionada a tumores malignos (hiperplasia prostática benigna – HPB).

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO:

HYTRIN® (cloridrato de terazosina) é indicado para o tratamento da pressão alta (hipertensão arterial), como único medicamento para o tratamento dessa doença ou junto com outros remédios para o tratamento da pressão arterial alta.

HYTRIN® (cloridrato de terazosina) é também usado para o tratamento dos sintomas do paciente que tem aumento da próstata não associado a tumores malignos (hiperplasia prostática benigna - HPB).



RISCOS DO MEDICAMENTO:

Este medicamento é contra-indicado para o uso em crianças.

HYTRIN® (cloridrato de terazosina) é um medicamento que não pode ser usado por pessoas que têm problemas de sensibilidade à substância principal do medicamento (cloridrato de terazosina) ou a substâncias muito parecidas a ela.

RISCOS E CUIDADOS ESPECIAIS AO TOMAR O MEDICAMENTO:

Síncope (perda da consciência inesperada com desmaios) e efeito da primeira dose: HYTRIN® (cloridrato de terazosina), assim como outros medicamentos parecidos com ele (agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos), pode causar baixa da pressão arterial importante, especialmente queda da pressão arterial quando o paciente levanta-se rapidamente (hipotensão postural) e perda da consciência com desmaios (síncope) logo após o paciente tomar a primeira dose do medicamento.

Esses problemas também aparecem quando o tratamento é interrompido por um período e depois reiniciado.

A perda de consciência associada a desmaios (síncope) também pode ocorrer quando outros medicamentos parecidos (agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos) são usados junto com outros medicamentos para tratar a pressão alta (hipertensão arterial), com aumento ou diminuição da dose de forma rápida.

Se ocorrer perda de consciência e desmaios (síncope), o paciente deve ser colocado deitado (posição supina) e receber o tratamento de suporte necessário.

HYTRIN® (cloridrato de terazosina) pode causar outros sintomas de pressão arterial diminuída, tais como tonturas (vertigem), sensação de cabeça leve e aceleração do coração (palpitações), são mais comuns. Pacientes que trabalhem com situações nas quais estes eventos possam causar problemas potenciais devem ser tratados com atenção particular.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, ALIMENTARES E COM TESTES LABORATORIAIS:

Hipertensão (pressão alta): Não foram observados problemas importantes quando se utilizou o HYTRIN® (cloridrato de terazosina) com outros medicamentos para tratar a pressão alta, tais como diuréticos e bloqueadores beta-adrenérgicos..

O cloridrato de terazosina foi usado em conjunto com os seguintes medicamentos ou classes de medicamentos sem causar problemas ao paciente pela associação:

analgésicos/antiinflamatórios (p. ex.: paracetamol, ácido acetilsalicílico, codeína, ibuprofeno, indometacina, fenilbutazona);

antibióticos (p. ex.: eritromicina, trimetoprima, ampicilina, penicilina, tetraciclina, e sulfametoxazol);

anticolinérgicos/ simpatomiméticos (p. ex.: cloridrato de fenilefrina, cloridrato de fenilpropranolamina, cloridrato de pseudoefedrina);



antigotosos (p. ex.: alopurinol, probenecida);
anti-histamínicos (p. ex.: clorfeniramina);
agentes cardiovasculares (p. ex.: atenolol, hidroclortiazida, meticlotiazida, propranolol);
corticosteróides;
agentes gastrintestinais (p. ex.: antiácidos);
hipoglicemiantes (p. ex.: clorpropamida, insulina, tolazamida, tolbutamida);
ansiolíticos/ sedativos (p. ex.: clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam);
glicosídeos cardíacos (p. ex.: digoxina),
antiarrítmicos (p. ex.: procainamida, quinidina);
hormônios/esteróides (p. ex.: suplementação estrogênica).

Deve-se ter bastante cuidado quando se utilizar o HYTRIN® (cloridrato de terazosina) junto com outros medicamentos para tratar a pressão alta (anti-hipertensivos; p. ex.: antagonistas de cálcio), para evitar a possibilidade de hipotensão (queda da pressão) significativa. Quando se deseja incluir mais um medicamento como um diurético ou outro agente anti-hipertensivo, deve-se baixar a dose.

Inibidores de PDE-5: hipotensão foi reportada quando terazosina foi utilizada concomitante a inibidores de fosfodiesterase-5 (PDE-5).

Hiperplasia prostática benigna (HPB): Não foram observadas reações adversas importantes (efeitos colaterais) em pacientes com aumento da próstata não associado a tumores malignos (hiperplasia prostática benigna – HPB) que usaram o HYTRIN® (cloridrato de terazosina) junto com antiinflamatórios não esteroidais, teofilina, antianginosos, hipoglicemiantes orais, exceto com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou diuréticos.

Entretanto, um pequeno número de pacientes apresentou tonturas (vertigens) quando o cloridrato de terazosina em estudos clínicos.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:

Uso em idosos: HYTRIN® pode ser usado por pacientes idosos, sem que seja necessário ajustar a dosagem.

Uso em crianças: HYTRIN® não deve ser usado por crianças, pois não existem estudos com o medicamento nessa faixa etária.

Uso na gravidez: HYTRIN® (cloridrato de terazosina) não é recomendado durante a gravidez, a menos que, na opinião do médico, os benefícios justifiquem os possíveis riscos para a mãe e para o feto.

Amamentação: Não se sabe ao certo se este fármaco é excretado no leite materno, já que muitos fármacos podem ser excretados no leite humano. Deve-se ter muito cuidado para se utilizar o HYTRIN® (cloridrato de terazosina) em mulheres que estejam amamentando.

Gravidez e lactação:

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

MODO DE USO:



A dose de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) deve ser ajustada de acordo com a resposta de cada paciente.

Dose inicial: A dose inicial recomendada para todos os pacientes é de 1 mg (meio comprimido de 2 mg) ao deitar. Essa dose não deve ser aumentada no início do tratamento. Utilizando essa dose inicial, deve-se diminuir a ocorrência de desmaios e perda de consciência (síncope) ou queda da pressão arterial (hipotensão) no início do tratamento.

Doses seguintes:

Hipertensão: A dose deve ser aumentada lentamente até que a pressão seja controlada de forma adequada. A dose geralmente recomendada pode variar entre 1 e 5 mg uma vez ao dia.

Entretanto, alguns pacientes podem necessitar de doses de até 20 mg ao dia.

Doses acima de 20 mg ao dia não parecem ter efeito adicional sobre a pressão arterial e doses acima de 40 mg ao dia não foram estudadas.

A pressão arterial deve ser verificada no término do intervalo entre doses, para assegurar-se que os níveis da pressão ficam mantidos ao longo de todo o intervalo entre as doses.

É igualmente útil verificar a pressão arterial 2 a 3 horas após a administração da dose, para certificar-se que as respostas máxima e mínima são parecidas e não existe muita variação nos níveis pressóricos) e para avaliar sintomas tais como tonturas (vertigens) e palpitações, os quais podem levar a queda da pressão (resposta hipotensora excessiva).

Se os níveis de pressão arterial estiverem muito diminuídos dentro de 24 horas após a administração da dose, devem ser considerados o aumento da dose ou dividir a dose em duas tomadas ao dia.

Se o tratamento for interrompido por vários dias, o tratamento deve ser reiniciado, utilizando-se o esquema descrito acima para dose inicial.

Hiperplasia prostática benigna (HPB): A dose deve ser aumentada lentamente até que se o efeito desejado nos pacientes com aumento de próstata não associado a tumores malignos (hiperplasia prostática benigna – HPB). A dose recomendada pode variar entre 5 e 10 mg administrados uma vez ao dia.

Observou-se melhora dos sintomas tão cedo quanto duas semanas após início do tratamento com HYTRIN® (cloridrato de terazosina). Melhora na taxa da quantidade de urina à micção (fluxo urinário) pode ser vista um pouco mais tarde. Se a administração de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) for interrompida por vários dias, o tratamento deve ser reiniciado, utilizando-se o esquema descrito acima para dose inicial.

O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose do medicamento?

Não é aconselhável tomar mais do que a dose recomendada pelo seu médico. Caso tenha esquecido de tomar o medicamento, deve-se tomar a mesma dose do remédio prescrita pelo médico no horário seguinte. Não é recomendado o aumento da dose por conta do esquecimento na próxima tomada.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS:

Reações Adversas Relacionadas com Hipertensão (pressão alta): Indisposição (astenia), visão embaçada, vertigem (tontura), sensação de obstrução do nariz, náusea, inchaço nas pernas,



palpitações e sonolência foram os únicos sintomas mais comuns em pacientes recebendo cloridrato de terazosina do que em pacientes recebendo placebo.

As principais reações adversas observadas foram:

Geral: indisposição, dor nas costas, dor de cabeça.

Sistema cardiovascular: palpitações, queda da pressão arterial quando o paciente se levanta (hipotensão postural), perda da consciência ou desmaios, aumento da frequência do coração.

Sistema digestivo: náuseas

Problemas com metabolismo ou com a nutrição: inchaço no corpo, inchaço nas pernas e aumento de peso;

Sistema músculo-esquelético: dor nas pernas e nos braços;

Sistema nervoso: depressão, diminuição da vontade sexual (libido), nervosismo, tonturas, dormências, sono excessivo;

Sistema respiratório: falta de ar, sensação de obstrução do nariz, sinusite;

Sistema urogenital: dificuldade em ter ereção.

Relacionadas com Hiperplasia prostática benigna (HPB): As seguintes reações adversas foram observadas em pacientes que usaram o cloridrato de terazosina para tratamento de aumento da próstata não associada a tumores malignos (hiperplasia prostática benigna – HPB), com frequência maior que 5%:

Geral: indisposição, fraqueza, dor de cabeça;

Sistema cardiovascular: queda da pressão arterial (hipotensão arterial), palpitações, queda da pressão arterial quando o paciente se levanta (hipotensão postural), perda da consciência ou desmaios, aumento da frequência cardíaca.

Sistema digestivo: náusea

Problemas no metabolismo ou na nutrição: inchaço nas pernas, aumento de peso;

Sistema nervoso: tontura, diminuição da vontade de ter sexo (libido), muito sono;

Sistema respiratório: falta de ar, sensação de obstrução no nariz, rinite;

Sentidos especiais: visão embaçada, visão dupla;

Sistema urogenital: impotência.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE:

Se a administração de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) ocasionar queda da pressão arterial importante (hipotensão aguda), medidas de suporte do sistema cardiovascular devem ser iniciadas, tais como, restabelecer os níveis da pressão arterial e normalização da frequência cardíaca podem ser obtidas colocando-se o paciente na posição deitada (supina).

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO:

Conservar HYTRIN® (cloridrato de terazosina) em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.



III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

HYTRIN® (cloridrato de terazosina) é um bloqueador seletivo de adrenoceptores alfa-1, do tipo competitivo e de longa duração. É um derivado quinazolinico, representado pelo nome químico: cloridrato de 1- (4 - amino - 6,7 - dimetoxi - 2 - quinazolinil) - 4 - [(tetraidro - 2 - furanil)] carbonil] - piperazina diidratado. O cloridrato de terazosina é uma substância branca, cristalina, facilmente solúvel em água e em solução salina isotônica e tem um peso molecular de 459,93.

Farmacodinâmica: Em animais, o cloridrato de terazosina produziu um decréscimo na pressão arterial pela diminuição da resistência vascular periférica total. A ação hipotensora do cloridrato de terazosina parece ser produzido principalmente pelo bloqueio dos adrenoceptores alfa-1. O cloridrato de terazosina diminui a pressão arterial gradualmente dentro de 15 minutos após a administração oral. Em humanos, as pressões arteriais sistólica e diastólica são diminuídas em ambas as posições, supina e ereta. O efeito é mais pronunciado sobre a pressão diastólica. Geralmente, essas modificações não são acompanhadas de taquicardia reflexa. Um maior efeito na pressão arterial associado com picos de concentrações plasmáticas, nas primeiras horas após a administração, parece ser mais dependente da posição (maior na posição ereta) do que o efeito do cloridrato de terazosina após 24 horas, e na posição ereta há também um aumento nos batimentos cardíacos de 6 a 10 por minuto nas primeiras horas após a administração. Estudos sugerem que o bloqueio de adrenoceptores alfa-1 é também útil na melhora da urodinâmica em pacientes com obstrução crônica do esvaziamento da bexiga, como o que ocorre na hiperplasia prostática benigna (HPB). Os sintomas de HPB são causados principalmente pela presença de uma próstata aumentada e pelo tônus aumentado da musculatura lisa da saída da bexiga e da próstata, que é regulado pelos receptores adrenérgicos alfa-1. Em experimentos *in vitro*, o cloridrato de terazosina se mostrou capaz de antagonizar contrações induzidas por fenilefrina em tecido de próstata humana. Em estudos clínicos, o cloridrato de terazosina melhorou a urodinâmica e a sintomatologia de pacientes com HPB. Há uma tendência de ganho de peso dos pacientes durante o tratamento com cloridrato de terazosina. Em estudos clínicos controlados com placebo, os pacientes que receberam cloridrato de terazosina ganharam em média 740 g e 958 g de peso, respectivamente para homens e mulheres, contra perdas de 87 g e 522 g de peso, respectivamente para homens e mulheres recebendo placebo. Ambas as diferenças foram significativas. Durante estudos clínicos controlados, os pacientes que receberam cloridrato de terazosina tiveram uma melhora do perfil lipídico. Os pacientes recebendo cloridrato de terazosina como monoterapia tiveram um pequeno, mas estatisticamente significativo, decréscimo no colesterol total e nas frações de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de densidade muito baixa (VLDL), comparado com placebo. Estes pacientes tiveram aumento, em relação a valores basais, das lipoproteínas de alta densidade (HDL), da relação de colesterol HDL/LDL e redução dos triglicerídeos. Entretanto, estas alterações não foram significativas em relação ao placebo. A administração de cloridrato de terazosina a longo prazo (6 meses ou mais) não produziu um padrão de alterações clinicamente significativas, que pudessem ser atribuídas ao fármaco, nos seguintes parâmetros clínico-laboratoriais: glicose, ácido úrico, creatinina, nitrogênio da uréia sanguínea, provas de função hepática e eletrólitos. A análise dos dados laboratoriais após administração de cloridrato de terazosina, sugerem a possibilidade de hemodiluição, baseada em decréscimos no hematócrito, hemoglobina, leucócitos, proteína total e albumina. Decréscimos no hematócrito e na proteína total têm sido descritos com bloqueio alfa e são atribuídos à hemodiluição.



Farmacocinética: O cloridrato de terazosina é completamente absorvido nos humanos. Alimentos têm pouco ou nenhum efeito na biodisponibilidade do cloridrato de terazosina. O cloridrato de terazosina mostrou sofrer mínimo metabolismo de primeira passagem e quase toda a dose em circulação está na forma da droga mãe. Os níveis plasmáticos atingem o pico ao redor de 1 hora após a administração e então declinam com uma meia-vida de aproximadamente 12 horas. O fármaco liga-se em alto grau às proteínas plasmáticas. Cerca de 10% de uma dose oral é excretada como inalterada pela urina e cerca de 20% é excretada nas fezes. O restante é excretado na forma de metabólitos. No total, cerca de 40% da dose administrada é excretada na urina e 60% nas fezes. A disposição desse fármaco em animais é qualitativamente similar àquela em humanos. A farmacocinética do cloridrato de terazosina parece ser independente da função renal. Isto pode evitar a necessidade de ajustar o regime de doses para pacientes com função renal diminuída.

RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Os resultados de eficácia estão disponíveis em referências bibliográficas.

Referências Bibliográficas:

Caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

INDICAÇÕES:

HYTRIN® (cloridrato de terazosina) é indicado para o tratamento da hipertensão arterial, como agente único ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos, de acordo com as necessidades, para uma resposta adequada do paciente.

HYTRIN® (cloridrato de terazosina) é também indicado, como agente único, para alívio dos sinais e sintomas de hiperplasia prostática benigna (HPB).

CONTRA-INDICAÇÕES:

HYTRIN® (cloridrato de terazosina) é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de terazosina ou seus análogos.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO:

Conservar HYTRIN® (cloridrato de terazosina) em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade.

Via de administração: vide item "Posologia".

POSOLOGIA:



A dose de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) deve ser ajustada de acordo com a resposta individual do paciente.

Dose inicial: A dose inicial recomendada para todos os pacientes é de 1 mg (meio comprimido de 2 mg) ao deitar e esta não deve ser ultrapassada. O cumprimento dessa recomendação de dose inicial deve ser estritamente observado para minimizar o potencial de episódios agudos de hipotensão (ver **Advertências**).

Doses subseqüentes:

Hipertensão: A dose deve ser aumentada lentamente até que se atinja a resposta pressórica desejada. A amplitude de dose usualmente recomendada está entre 1 e 5 mg administrados uma vez ao dia; entretanto, alguns pacientes podem requerer doses até 20 mg ao dia. Doses acima de 20 mg ao dia não parecem ter efeito adicional sobre a pressão arterial e doses acima de 40 mg ao dia não foram estudadas. A pressão arterial deve ser monitorada no término do intervalo entre doses, para assegurar-se que o controle pressórico é mantido ao longo de todo o intervalo. É igualmente útil medir a pressão arterial 2 a 3 horas após a administração da dose, para verificar se as respostas máxima e mínima são similares e para avaliar sintomas tais como vertigens e palpitações, os quais podem resultar de resposta hipotensora excessiva. Se a resposta pressórica estiver substancialmente diminuída dentro de 24 horas após a administração da dose, devem ser considerados o aumento da dose ou o uso em regime de duas ingestões diárias. Se a administração de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) for descontinuada por vários dias, o tratamento deve ser reiniciado, utilizando-se o esquema descrito acima para dose inicial. Nos estudos clínicos, a dose inicial foi administrada à hora de deitar, mas as doses subseqüentes foram administradas pela manhã.

Hiperplasia prostática benigna (HPB): A dose deve ser aumentada lentamente até que se atinja a resposta clínica desejada nos pacientes de HPB. A amplitude de dose usualmente recomendada está entre 5 e 10 mg administrados uma vez ao dia. A taxa de fluxo urinário, medida aproximadamente 24 horas após a última dose, tem mostrado que os efeitos benéficos em HPB persistem pelo intervalo recomendado entre as doses. Melhora dos sintomas foi observada tão precocemente quanto duas semanas após início do tratamento com HYTRIN® (cloridrato de terazosina). Melhora na taxa de fluxo urinário pode ser vista um pouco mais tarde. Se a administração de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) for descontinuada por vários dias, o tratamento deve ser reiniciado, utilizando-se o esquema descrito acima para dose inicial.

ADVERTÊNCIAS:

Síncope e efeito da primeira dose: HYTRIN® (cloridrato de terazosina), assim como outros agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos, pode causar notável diminuição da pressão arterial, especialmente hipotensão postural e síncope associadas com a primeira dose ou com as primeiras doses da terapia. Um efeito similar pode ser antecipado se a terapia é interrompida por mais do que algumas doses e então reiniciada. Síncope também foi relatada com outros agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos em associação com rápidos aumentos de dosagem ou a introdução de outro anti-hipertensivo. Acredita-se que a síncope é devida a um efeito excessivo de hipotensão postural, embora, ocasionalmente o episódio de síncope tenha sido precedido por um ataque de taquicardia supraventricular grave com frequências cardíacas de 120 a 160 batimentos por minuto. Para diminuir a probabilidade de síncope ou hipotensão excessiva, o tratamento deve sempre ser iniciado com uma dose de 1 mg (meio comprimido de 2 mg) de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) ao deitar. As doses de 2 mg, 5 mg e 10 mg não são indicadas como terapia inicial. A dosagem pode então ser aumentada gradualmente, de acordo com as recomendações descritas no item Posologia. Agentes anti-hipertensivos adicionais



devem ser introduzidos com cautela. O paciente deve ser prevenido para evitar situações onde possa sofrer lesão se ocorrer síncope durante o início da terapia. Em estudos clínicos de múltiplas doses, a incidência de episódios de síncope foi de aproximadamente 1% e, em nenhum caso foi grave ou prolongada, e não necessariamente estava associada com as primeiras doses. Em estudos clínicos de pacientes com HPB a incidência de síncope foi de 0,7%. Se ocorrer síncope, o paciente deve ser colocado em posição supina e receber o tratamento de suporte necessário. Há evidências de que o efeito ortostático de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) é maior, mesmo em uso crônico, em um curto período após a administração. Pacientes com história de síncope da micção não devem receber alfa-bloqueadores.

Geral: Enquanto a síncope é o efeito ortostático mais grave de HYTRIN® (cloridrato de terazosina), outros sintomas de pressão arterial diminuída, como vertigem, sensação de cabeça leve e palpitações, são mais comuns. Pacientes com ocupações em que estes eventos representam problemas potenciais devem ser tratados com atenção particular.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade: O cloridrato de terazosina não demonstrou ter potencial mutagênico, quando avaliado in vivo e in vitro (testes de Ames, citogenética in vivo, teste de dominância letal em camundongos, teste in vivo de aberração cromossômica em hamster chinês e ensaio avançado de mutação V79). Administrado na alimentação de ratos, em doses de 8, 40 e 250 mg/kg/dia por dois anos, foi associado com aumento estatisticamente significativo de tumores benignos da medula adrenal, nos ratos machos expostos à dose de 250 mg/kg/dia. Esta dose é 695 vezes a dose máxima recomendada para uso humano (20 mg para um paciente de 55 kg). Ratas não foram afetadas. O cloridrato de terazosina não foi oncogênico em camundongos, quando administrado na alimentação por dois anos, na máxima dose tolerada de 32 mg/kg/dia. A ausência de mutagenicidade em uma bateria de testes (tumorigenicidade de qualquer tipo de célula no ensaio de carcinogenicidade no camundongo, aumento de incidência total de tumores em qualquer espécie e lesões proliferativas de adrenal em ratas) sugere ser um evento específico para a espécie e para os ratos. Numerosos outros compostos, farmacêuticos e químicos, foram também associados com tumores benignos da medula adrenal, em ratos machos, sem evidência de carcinogenicidade no homem. O efeito do cloridrato de terazosina na fertilidade foi avaliado em estudo padrão de fertilidade/ desempenho reprodutivo, no qual ratos e ratas receberam doses orais de 8, 30 e 120 mg/kg/dia. Quatro de 20 ratos que receberam 30 mg/kg/dia e cinco de 19 ratos machos que receberam 120 mg/kg/dia, não conseguiram se reproduzir. O peso testicular e a morfologia não foram afetados pelo tratamento. Esfregaços vaginais de ratos fêmeas recebendo 30 e 120 mg/kg/dia, entretanto, pareceram conter menos esperma do que os controles e uma boa correlação foi relatada entre a contagem de esperma e prenhez subsequente. Administração oral do cloridrato de terazosina por um ou dois anos mostrou significância estatística na incidência de atrofia testicular em ratos expostos a 40 e 250 mg/kg/dia, mas não em ratos expostos a 8 mg/kg/dia (mais do que 20 vezes a máxima dose recomendada em humanos). Atrofia testicular também foi observada em cães com doses de 300 mg/kg/dia (mais do que 800 vezes a máxima dose recomendada em humanos) por três meses, mas não após um ano, quando receberam doses de 20 mg/kg/dia. Esta lesão também foi observada com prazosina, outro agente bloqueador seletivo alfa-1.

Gravidez e Lactação: O cloridrato de terazosina não foi teratogênico em ratos ou em coelhos, quando administrado em doses orais de até 1330 e 165 vezes, respectivamente, a máxima dose recomendada em humanos. Reabsorções fetais ocorreram em ratos com doses de 480 mg/kg/dia, aproximadamente 1330 vezes a máxima dose recomendada em humanos. Reabsorções fetais aumentadas, peso fetal diminuídos e número aumentado de costelas supranumerárias foram observadas na prole de coelhas que receberam 165 vezes a máxima



dose recomendada em humanos. Esses achados (em ambas as espécies) foram secundários em relação à toxicidade materna. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e a segurança do cloridrato de terazosina na gravidez não foi estabelecida. HYTRIN® (cloridrato de terazosina) não é recomendado durante a gravidez, a menos que, na opinião do médico, os benefícios potenciais justifiquem os possíveis riscos para a mãe e para o feto. Não se conhece se este fármaco é excretado no leite humano. Já que muitos fármacos são excretados no leite humano, deve haver cautela na administração de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) a mulheres que estejam amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:

Uso em idosos: Não há recomendações especiais na administração de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) em pacientes idosos.

Uso pediátrico: A segurança e a eficácia do uso de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) em crianças não foram estabelecidas.

Uso em gestantes ou lactentes: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Deve haver cautela na administração de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) a mulheres que estejam amamentando.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Hipertensão: Em pacientes hipertensos, o cloridrato de terazosina foi usado com diuréticos e com diversos bloqueadores beta-adrenérgicos, sem aparecimento de interações inesperadas. O cloridrato de terazosina foi usado concomitantemente com os seguintes fármacos ou classes de fármacos sem aparente interação:

analgésicos/antiinflamatórios (p. ex.: paracetamol, ácido acetilsalicílico, codeína, ibuprofeno, indometacina, fenilbutazona);

antibióticos (p. ex.: eritromicina, trimetoprima, ampicilina, penicilina, tetraciclina, e sulfametoxazol);

anticolinérgicos/ simpatomiméticos (p. ex.: cloridrato de fenilefrina, cloridrato de fenilpropranolamina, cloridrato de pseudoefedrina);

antigotosos (p. ex.: alopurinol, probenecida);

anti-histamínicos (p. ex.: clorfeniramina);

agentes cardiovasculares (p. ex.: atenolol, hidroclortiazida, meticlotiazida, propranolol);

corticosteróides;

agentes gastrintestinais (p. ex.: antiácidos);

hipoglicemiantes (p. ex.: clorpropamida, insulina, tolazamida, tolbutamida);

ansiolíticos/ sedativos (p. ex.: clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam);

glicosídeos cardíacos (p. ex.: digoxina),

antiarrítmicos (p. ex.: procainamida, quinidina);

hormônios/esteróides (p. ex.: suplementação estrogênica).

Deve-se ter cautela ao administrar cloridrato de terazosina concomitantemente com outros agentes anti-hipertensivos (p. ex.: antagonistas de cálcio), para evitar a possibilidade de hipotensão significativa. Quando se adicionar um diurético ou outro agente anti-hipertensivo, redução de dose e retitulação podem ser necessárias.



Inibidores de PDE-5: hipotensão foi reportada quando terazosina foi utilizada concomitante a inibidores de fosfodiesterase-5 (PDE-5).

Hiperplasia prostática benigna (HPB): Em pacientes tratados para HPB, o perfil de eventos adversos com uso concomitante de antiinflamatórios não esteroidais, teofilina, antianginosos, hipoglicemiantes orais, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou diuréticos, foi comparado contra o perfil da população tratada em geral. Não foram observadas interações significativas, exceto com inibidores da ECA e com diuréticos. Em um pequeno número de casos, a porcentagem de relatos de vertigens ou outros eventos adversos relacionados com vertigens pareceu ser maior do que no total de pacientes tratados com cloridrato de terazosina em estudos duplo-cegos controlados com placebo.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

Relacionadas com Hipertensão: As taxas de frequência apresentadas abaixo são baseadas em eventos adversos combinados de 14 estudos placebo-controlados envolvendo a administração de cloridrato de terazosina como monoterapia uma vez ao dia ou em combinação com outros anti-hipertensivos em doses de 1 a 40 mg. A Tabela 1 resume as experiências adversas relatadas para pacientes com hipertensão, nos estudos onde a taxa de frequência do grupo do cloridrato de terazosina foi pelo menos 5%; onde a taxa de frequência do grupo do cloridrato de terazosina foi pelo menos 2% e foi maior do que a taxa de frequência do grupo placebo; ou onde a reação foi de interesse particular. Astenia, visão embaçada, vertigem, congestão nasal, náusea, edema periférico, palpitações e sonolência foram os únicos sintomas significantes (p menor que 0,05) mais comuns em pacientes recebendo cloridrato de terazosina do que em pacientes recebendo placebo. Taxas similares de eventos adversos foram observadas tanto em estudos controlados com placebo com monoterapia como em terapia combinada (ver Tabela 1).

Tabela 1 – Reações adversas durante estudos placebo-controlados em hipertensão

	Cloridrato de Terazosina N = 859	Placebo N = 506
Geral		
+ Astenia	11,3%*	4,3%
Dor nas costas	2,4%	1,2%
Dor de cabeça	16,2%	15,8%
Sistema cardiovascular		
Palpitações	4,3%*	1,2%
Hipotensão postural	1,3%	0,4%
Síncope	1,0%	0,2%
Taquicardia	1,9%	1,2%
Sistema digestivo		
Náusea	4,4%*	1,4%
Desordens nutricionais/ metabólicas		
Edema	0,9%	0,6%
Edema periférico	5,5%	2,4%
Ganho de peso	0,05%	0,2%



Sistema musculoesquelético		
Dor nas extremidades	3,5%	3,0%
Sistema nervoso		
Depressão	0,3%	0,2%
Vertigem	19,3%*	7,5%
Diminuição da libido	0,6%	0,2%
Nervosismo	2,3%	1,8%
Parestesia	2,9%	1,4%
Sonolência	5,4%*	2,6%
Sistema respiratório		
Dispneia	3,1%	2,4%
Congestão nasal	5,9%*	3,4%
Sinusite	2,6%	1,4%
Sentidos especiais		
Turvação visual	1,6%*	0,0%
Sistema urogenital		
Impotência	1,2%	1,4%

+ Inclui fraqueza, cansaço, lassitude e fadiga.

* Estatisticamente significativo (p menor que 0,05)

As reações adversas foram geralmente leves a moderadas em intensidade. As reações adversas que foram mais incômodas, de acordo com o que foi relatado como razão para descontinuação do tratamento por pelo menos 0,5% do grupo recebendo cloridrato de terazosina e mais frequentemente relatado que no grupo placebo, são mostradas na Tabela 2. No total, 9,9% de 859 pacientes recebendo cloridrato de terazosina descontinuaram o tratamento devido aos efeitos adversos, em comparação a 4,2% de 506 pacientes recebendo placebo.

Tabela 2 – Descontinuação durante estudos placebo-controlados em hipertensão

	Cloridrato de Terazosina N = 859	Placebo N = 506
Geral		
Astenia	1,6%	0,0%
Dor de cabeça	1,3%	1,0%
Sistema cardiovascular		
Palpitações	1,4%	0,2%
Hipotensão postural	0,5%	0,0%
Síncope	0,5%	0,2%
Taquicardia	0,6%	0,0%
Sistema digestivo		
Náusea	0,8%	0,0%
Desordens nutricionais/ metabólicas		
Edema periférico	0,6%	0,0%
Sistema nervoso		



Vertigem	3,1%	0,4%
Parestesia	0,8%	0,2%
Sonolência	0,6%	0,2%
Sistema respiratório		
Dispneia	0,9%	0,6%
Congestão nasal	0,6%	0,0%
Sentidos especiais		
Turvação visual	0,6%	0,0%

Reações adversas adicionais foram relatadas em estudos clínicos, mas essas não são claramente distinguíveis dos sintomas que podem ocorrer espontaneamente na ausência de exposição ao cloridrato de terazosina. As seguintes reações adversas foram relatadas por pelo menos 1% dos pacientes que receberam cloridrato de terazosina em estudos clínicos abertos ou controlados, de curta ou longa duração ou durante a experiência de comercialização:

Geral: dor no peito, edema facial, febre, dor abdominal, dor no pescoço, dor nos ombros;

Sistema cardiovascular: arritmia, vasodilatação;

Sistema digestivo: constipação, diarreia, boca seca, dispepsia, flatulência, vômito;

Desordens nutricionais/ metabólicas: gota;

Sistema musculoesquelético: artralgia, artrite, distúrbios articulares, mialgia;

Sistema nervoso: ansiedade, insônia;

Sistema respiratório: bronquite, sintomas de resfriado, epistaxe, sintomas de gripe, aumento da tosse, faringite, rinite;

Pele e anexos: prurido, exantema, sudorese;

Sentidos especiais: visão anormal, conjuntivite, zumbido;

Sistema Urogenital: frequência urinária aumentada, infecção no trato urinário e incontinência urinária principalmente relatadas em mulheres após a menopausa. Na experiência pós-comercialização foi relatada trombocitopenia. Fibrilação atrial também foi relatada, entretanto, uma relação de causa e efeito não foi estabelecida. Priapismo foi relatado. Anafilaxia foi raramente relatada.

Relacionadas com Hiperplasia prostática benigna (HPB): Cada evento adverso relatado na Tabela 3 foi selecionado com base em um ou mais dos seguintes critérios: incidência maior ou igual a 5% ou relevância clínica em estudos clínicos prévios de cloridrato de terazosina em hipertensão; incidência maior ou igual a 5% em estudos clínicos de cloridrato de terazosina em HPB; se foi um componente do complexo evento adverso relacionado com vertigem, que inclui vertigem, hipotensão, hipotensão postural, síncope e tontura; ou se foi relacionado com a função sexual.

Tabela 3 – Resumo dos eventos adversos de estudos selecionados em HPB

	Cloridrato de Terazosina N = 636	Placebo N = 360
Geral		
Astenia	7,4%*	3,3%
Dor de cabeça	4,9%	5,8%
Sistema cardiovascular		
Hipotensão	0,6%	0,6%
Palpitações	0,9%	1,1%



Hipotensão postural	3,9%*	0,8%
Síncope	0,6%	0,0%
Taquicardia	0,3%	0,0%
Sistema digestivo		
Náusea	1,7%	1,1%
Desordens nutricionais/ Metabólicas		
Edema periférico	0,9%	0,3%
Ganho de peso	0,5%	0,0%
Sistema nervoso		
Vertigem	9,1%*	4,2%
Diminuição da libido	0,9%	0,3%
Sonolência	3,6%*	1,9%
Tontura	1,4%	0,3%
Sistema respiratório		
Dispnéia	1,7%	0,8%
Congestão nasal/ Rinite	1,9%*	0,0%
Sentidos especiais		
Turvação visual/ Ambliopia	1,3%	0,6%
Sistema urogenital		
Impotência	1,6%*	0,6%

* p menor ou igual a 0,05 em relação ao grupo placebo

Os eventos adversos mais comuns com cloridrato de terazosina foram vertigem, astenia, dor de cabeça, hipotensão postural, sonolência, congestão nasal e impotência. Todos, menos dor de cabeça, foram significativamente mais frequentes do que no placebo (p menor ou igual a 0,05). Na experiência pós comercialização foi relatada trombocitopenia. Fibrilação atrial também foi relatada, entretanto, uma relação de causa e efeito não foi estabelecida. Priapismo foi relatado. Anafilaxia foi raramente relatada.

Testes laboratoriais: decréscimos pequenos, mas estatisticamente significativos, no hematócrito, hemoglobina, células brancas do sangue, proteína total e albumina, foram observados em ensaios clínicos controlados. Estes achados laboratoriais sugerem a possibilidade de hemodiluição. Tratamento com HYTRIN® (cloridrato de terazosina) por até 24 meses não teve efeito significativo nos níveis de antígeno específico de próstata (PSA).

SUPERDOSE:

Se a administração de HYTRIN® (cloridrato de terazosina) ocasionar hipotensão aguda, medidas de suporte do sistema cardiovascular são de máxima importância. Restauração da pressão arterial e normalização da frequência cardíaca podem ser obtidas colocando-se o paciente na posição supina. Se essa medida se mostrar inadequada, o choque deve ser tratado primeiramente com expansores plasmáticos. Se necessário, devem então ser usados vasopressores e a função renal deve ser monitorizada, recebendo o suporte requerido. Dados laboratoriais mostraram que o cloridrato de terazosina tem alta ligação às proteínas plasmáticas, portanto, diálise não é benéfica.



ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.

RUA MICHIGAN, 735 – BROOKLIN - SÃO PAULO, SP - 04566-905 - BRASIL - TEL.: (011) 5536.7000 - FAX (011) 5536.7126

ARMAZENAGEM:

Conservar HYTRIN® (cloridrato de terazosina) em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade.

MS n° 1.0553.0184

Farm. Resp.: Fábio Bussinger da Silva
CRF-RJ 9277

Fabricado por:

FARMASA – Laboratório Americano de Farmacoterapia S.A.

Rua Nova York, 245 – Brooklin – São Paulo -SP

CNPJ: 61.150.819/0001-20

Industria Brasileira

Distribuído por:

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 2400 – Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 56.998.701/0012-79

ABBOTT CENTER
Central Interativa
0800 7031050
www.abbottbrasil.com.br

Nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.