

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sinalfa 1 mg, 2 mg, 5 mg og 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Terazosinhydroklorid tilsvarende 1 mg, 2 mg, 5 mg og 10 mg terazosin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 1 mg tablett inneholder 129 mg laktose.

Hver 2 mg tablett inneholder 127 mg laktose.

Hver 5 mg tablett inneholder 123 mg laktose.

Hver 10 mg tablett inneholder 118 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Symptomatisk behandling av benign prostatahyperplasi.

Hypertensjon

Sinalfa er indisert til voksne over 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Sinalfa-dosen bør justeres i henhold til responsen hos hver enkelt pasient.

Symptomatisk behandling av prostatahyperplasi:

Voksne over 18 år: Behandlingen bør innledes med startpakningen dvs. 1 tablett á 1 mg ved sengetid i den første uken, deretter 1 tablett á 2 mg ved sengetid i den andre uken. Den tredje uken økes dosen til 1 tablett á 5 mg ved sengetid. Fra fjerde uke gis en vedlikeholdsdose á 5-10 mg ved sengetid.

Hypertensjon:

Voksne over 18 år: Individuell. Initialt 1 mg daglig ved sengetid i en uke. Andre uken økes dosen til 2 mg en gang daglig. Om nødvendig kan dosen økes til 5 mg en gang daglig fra 3. Uke. Vanlig vedlikeholdsdose er 2-5 mg daglig. Doser over 20 mg forbedrer sjelden resultatet av behandlingen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Sinalfa hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

Eldre

Hos eldre bør doseringen være så lav som mulig, og doseøkninger skal foretas under nøye overvåking (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske studier antyder at pasienter med nedsatt nyrefunksjon ikke behøver justering av anbefalte doser (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Terazosindosen bør titreres med særlig forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon siden terazosin gjennomgår utstrakt hepatisk metabolisme og utskilles hovedsakelig i galletrakten. Siden det ikke er noen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales ikke bruken av terazosin hos disse pasientene (se pkt.5.2).

Bruk sammen med tiaziddiuretika og andre antihypertensive midler

Ved tillegg av et tiaziddiuretika eller et annet antihypertensivt middel til en pasients behandlingsregime bør Sinalfadosen reduseres og retitrering utføres hvis nødvendig. Det skal utvises forsiktighet når Sinalfa administreres sammen med tiazider eller andre antihypertensive midler da det kan utvikles hypotensjon (se pkt. 4.4 og 4.5).

Administrasjonsmåte

Til oral administrasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent følsomhet overfor andre alfa-adrenoreseptorblokkere.

Nylig gjennomgått hjerteinfarkt.

Forholdsregler hos pasienter som allerede bruker terazosin, og som får hjerteinfarkt, må vurderes individuelt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med angina pectoris bør på forhånd bruke midler som gir effektiv profylakse mot angina-anfall før de får terazosin. Ved overgang fra betablokker til terazosin hos pasienter med angina pectoris, må vanlige forholdsregler ved seponering av betablokker følges, og terazosin først initieres etter at pasienten er blitt hemodynamisk stabil. Pasienter med symptomatisk hjertesvikt bør primært ha behandling rettet mot hjertesvikten før terazosin initieres. Pasienter med behandlet hjertesvikt bør kontrolleres nøye i startfasen med henblikk på en forverring.

Symptomatisk behandling av benign prostatahyperplasi bør institueres i samarbeid med spesialist i urologi.

Pasienten bør informeres om risiko for synkope.

Perioperativt atonisk iris-syndrom (Intraoperative Floppy Iris Syndrom, IFIS, en variant av "small pupil syndrome") er sett under katarakt operasjoner hos noen pasienter som er eller nylig har vært under behandling med tamsulosin. Enkeltilfeller har også vært rapportert for andre alfa-

1-blokkere og muligheten for en klasseeffekt kan ikke utelukkes. Fordi IFIS kan føre til økte komplikasjoner under katarakt operasjoner bør kirurgen kjenne til pågående eller tidligere behandling med alfa-1-blokkere før inngrepet.

Samtidig bruk av fosfodiesterase 5-hemmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil) og terazosin kan føre til symptomatisk hypotensjon hos noen pasienter. For å minimere risikoen for postural hypotensjon, bør pasienten være stabilisert på alfablokker-behandling før oppstart med fosfodiesterase 5-hemmere (se pkt. 4.5).

Det er rapportert forekomst av postural hypotensjon hos pasienter som får terazosin for symptomatisk behandling av urinobstruksjon forårsaket av BPH. I disse tilfellene var forekomsten av hendelser med postural hypotensjon større hos pasienter i alderen 65 år og over (5,6 %) enn hos pasienter under 65 år (2,6 %).

I likhet med andre alfa-adrenoreseptorblokkere kan terazosinhydroklorid forårsake markert senkning av blodtrykket, særlig postural hypotensjon, og synkope i forbindelse med den første dosen eller de første dosene i behandlingen. Det kan forventes en lignende effekt hvis behandlingen avbrytes over flere doser og deretter startes opp igjen. Det er også rapportert synkope med andre alfa-adrenoreseptorblokkere i forbindelse med hurtige doseøkninger og tillegg av andre antihypertensive midler. Det antas at synkope oppstår på grunn av utstrakte postural hypotensiv effekt, selv om episoder med synkope av og til har forekommet etter anfall av alvorlig supraventrikulær takykardi med hjerterefrekvens på 120 til 160 slag i minuttet.

På grunn av risiko for overdreven reduksjon av blodtrykket tilrådes forsiktighet ved samtidig administrasjon av terazosin og tiazider eller andre antihypertensive legemidler. Hvis et taziddiuretikum eller et annet antihypertensivt legemiddel legges til under behandlingen med terazosin, skal terazosindosen reduseres eller legemiddelet seponeres. En ny dosetitrering er svært viktig. Når terazosin administreres i tillegg til andre antihypertensiva, bør dosen med andre hypertensiva reduseres før oppstart av behandlingen og justeres etter seponering av terazosin.

Siden legemiddelet metaboliseres i leveren skal det bare brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende hepatisk dysfunksjon.

Laboratorieprøver: Små, men statistisk signifikante reduksjoner av hematokrit, hemoglobin, hvite blodceller, samlet protein og albumin er observer i kliniske studier. Disse laboratoriefunnene antyder muligheten for hemodilusjon. Behandling med terazosin i opp til 24 måneder har ingen signifikant effekt på nivåene av prostataspesifikt antigen (PSA).

Hvis administrasjonen avbrytes i mange dager, bør behandlingen gjenopptas med bruk av det innledende doseregimet.

Bruk hos eldre: Forsiktighet er påkrevd hos eldre pasienter når første dose gis, ved doseøkning og dersom legemidlet reintroduseres etter en periode uten behandling, på grunn av den høye forekomsten av postural hypotensjon i denne aldersgruppen.

Sinalfa inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Initiale doser av terazosin kan gi ortostatisk hypotensjon som forsvinner ved gjentatt administrering. Dette første-dose-fenomen kan forsterkes hos pasienter som samtidig behandles med beta blokkerende middel. Terazosin reduserer den hypotensive effekt av intravenøst klonidin.

Samtidig bruk av fosfodiesterase 5-hemmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil) og terazosin kan føre til symptomatisk hypotensjon hos noen pasienter (se pkt. 4.4)

Med unntak av angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) og diuretika er det ikke observert noen klinisk signifikante interaksjoner med Sinalfa ved BHP.

Det anbefales også forsiktighet når terazosin administreres samtidig med andre legemidler som kan påvirke levermetabolismen (se pkt. 4.4).

I en liten undergruppe av pasienter som ble behandlet med Sinalfa og ACE-hemmere eller diuretika, var prosentandelen som rapporterte bivirkninger som følge av svimmelhet og andre hendelser knyttet til svimmelhet større enn i den totale gruppen av terazosinpasienter fra dobbeltblinde placebokontrollerte studier.

Det skal utvises forsiktighet når Sinalfa administreres samtidig med andre antihypertensive midler (f.eks. kalsiumantagonister) for å redusere faren for alvorlig hypotensjon. Ved tillegg av et tiaziddiuretika eller et annet blodtrykkssenkende middel til en pasients behandlingsregime bør Sinalfadosen reduseres og retitrering utføres hvis nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Terazosinhydroklorid skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om hvor mye av terazosinhydroklorid som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Terazosinhydroklorid skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Dyrestudier viser nedsatt fertilitet ved høye doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Avhengig av individuell respons, kan Sinalfa påvirke reaksjonsevnen og evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, særlig i starten av behandlingen, ved doseøkning, ved bytte fra et annet legemiddel. Det anbefales at de innledende dosene blir gitt når pasienten ikke er nødt til å kjøre bil eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Den hyppigste rapporterte bivirkningen er svimmelhet som opptrer hos 10-15 % av pasientene.

Bivirkningene er listet i rekkefølge med synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Svært vanlige (1/10), vanlige (1/100 til <1/10), mindre vanlige 1/1000 til <1/100), sjeldne (1/10.000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10.000), eller ikke kjent (kan ikke beregnes fra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Allergisk dermatitt
Endokrine sykdomer	
Ikke kjent	Vektøkning
Psykiatriske lidelser	
Ikke kjent	Depresjon
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Synkope
Ikke kjent	Svimmelhet, hodepine, søvnighet, vertigo
Øyesykdommer	
Ikke kjent	Amblyopi
Hjertesykdommer	
Vanlige	Postural hypotensjon, palpitasjoner, perifert ødem
Sjeldne	Atrieflimmer
Ikke kjent	Takykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Ikke kjent	Dyspne
Gastrointestinale sykdommer	
Ikke kjent	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	
Ikke kjent	Pruritus, utslett, angioødem
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Ikke kjent	Nedsatt libido, erektil dysfunksjon, priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent	Asteni

Ytterligere bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring, men som ikke er klart forbundet med bruk av terazosin omfatter følgende: arytm, artralgi, artritt, økt hoste, hyppig vannlating (økt urinproduksjon).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Inntreffer hypotensjon er det først og fremst viktig å understøtte det kardiovaskulære system. Gjenopprettelse av blodtrykk og normalisering av hjerterefrekvensen kan oppnås ved å legge pasienten flat med hodet ned. Hvis dette ikke er tilstrekkelig, bør sjokk i første rekke behandles med intravenøs væsketilførsel. Hvis nødvendig, kan vasopressorer siden anvendes og den renale funksjon monitoreres og ved behov understøttes. Dialyse er ikke indisert på grunn av terazosinhydrokloridens høye proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot benign prostatahyperplasi, alfablokkere
ATC-kode: G04C A03

Den virksomme substans er racemisk terazosinhydroklorid, et langtidsvirkende kinazolinderivat. Terazosin blokkerer selektivt postsynaptiske alfa₁-reseptor, hvorved en utvidelse av arteriolene oppnås og den perifere karmotstand synker. Både det systoliske og diastoliske blodtrykk synker, så vel stående som liggende. Den hypotensive effekten etterfølges normalt ikke av en reflektorisk takykardi, og hjertets minuttvolum forblir innen normale grenser. Toleranseutvikling er ikke observert.

Terazosin relakserer den glatte muskulaturen i prostata, hvilket for pasienter med benign prostatahyperplasi, har vist seg å medføre forbedret urinpassasje.

I kontrollerte kliniske forsøk er det vist, at terazosin ga en positiv effekt på plasmalipid- profilen. Den kliniske verdien av dette er ikke fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Terazosin har en minimal first-pass-effekt og 80-100 % av administrert dose av terazosin er systemisk tilgjengelig.

Distribusjon

Samtidig fødeinntak påvirker ikke absorpsjonsgraden. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 1-2 timer. Plasmaproteinbindingsgraden er 90-94%. Halveringstiden er 12 timer.

Biotransformasjon

Terazosin metaboliseres i høy grad i leveren ved hydrolyse og demetylering.

Eliminasjon

Eliminasjonen av terazosin later til å være uavhengig av nyrefunksjonen. Clearance er beregnet til 80 ml/min; omtrent en tredjedel av den gitte dose utskilles i uendret tilstand via urin (10%) og faeces (20%).

Linearitet/ikke-linearitet

Etter oral dosering av terazosin øker AUC og C_{max} proporsjonalt med dosen over doseområdet (2–10 mg).

Eldre

Studier har vist økninger i plasmakonsentrasjon og terminal halveringstid hos eldre pasienter på 27 % og 70 % for AUC og 11,5 timer og 9,4 timer, ved hhv. 1 mg og 2 mg dose. Dette påvirket ikke terazosins sikkerhet og effekt.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske studier antyder at pasienter med nedsatt nyrefunksjon ikke behøver justering av anbefalte doser. Plasmahalveringstiden hos pasienter med normal nyrefunksjon, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon var hhv. 10 timer, 8,4 timer og 9,8 timer. Det er hittil ikke observert klinisk signifikant endring av absorpsjonsforsinkelse, absorpsjonshastighet, eliminasjonshastighet i urin, distribusjonsvolum eller plasmaclearance.

Nedsatt leverfunksjon

Terazosin gjennomgår utstrakt hepatisk metabolisme og utskilles hovedsakelig i galletrakten, og dosen bør derfor titreres med særlig forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Da det ikke foreligger klinisk erfaring fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er bruk av terazosin ikke anbefalt hos disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi.

Det er ikke rapportert om gentoksisk effekter av terazosin fra *in vitro* og *in vivo* undersøkelser av substansen.

Redusert fertilitet og testikkelatrofi ble sett hos rotte ved gjentatt administrasjon av doser $\geq$ 20-30 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker. Føtale resorpsjoner, redusert fostervekt, økt antall ribbein og redusert postnatal overlevelse ble observert i reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotte og kanin ved doser som var toksiske for moren (60–280 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker).

Karsinogenitet: Hos hannrotter induiserte terazosin benigne binyremargstumorer ved høyeste administrerte dose, tilsvarende 175 ganger maksimal human dose. Det ble ikke observert slike forekomster hos hunnrotte eller i en tilsvarende studie av mus. Relevansen av disse funnene med hensyn til klinisk bruk av legemidlet hos mennesker er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Laktose, magnesiumstearat, talkum, maisstivelse, kinolingult (E104) (tabl. 2 mg), jernoksider (E172) (tabl. 5 mg), indigotin (E132) (tabl. 10 mg).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaring

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

Enpac.

Startpakning (7 tabl. á 1 mg + 7 tabl. á 2 mg)

2 mg og 5 mg: Kalenderpakning (28 stk., 98 stk.)

10 mg: Kalenderpakning (98 stk.)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amdipharm Limited

Temple Chambers

3 Burlington Road

Dublin 4

Irland

Tlf. +44 1268 82 3049

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg: 97-242

2 mg: 8259

5 mg: 97-243

10 mg: 97-244

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

30. mai 1997

10. OPPDATERINGSDATO

15.12.2022