

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Terlipressin SUN 1 mg injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ampulli sisältää 1 mg terlipressiiniasettaattia 8,5 ml:ssa injektionestettä, liuosta, mikä vastaa 0,85 mg:a terlipressiiniä.

Yksi ml sisältää 0,12 mg terlipressiiniasettaattia, mikä vastaa 0,1 mg:a terlipressiiniä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Natrium.

Yksi ampulli sisältää 1,142 mmol (26,272 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jonka pH-arvo on 3,7–4,2 ja osmolaalisuus 290–360 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vuotavat ruokatorven laskimolaajentumat.

4.2 Annostus ja antotapa

Terlipressiiniä annetaan ensihoitona akuutteihin vuotaviin ruokatorven laskimolaajentumiin, kunnes endoskopiahoito on käytettävissä. Sen jälkeen terlipressiini on ruokatorven laskimolaajentumien hoidossa yleensä endoskooppisen hemostaasin lisähoito.

Aikuiset

Suosittelut aloitusannos on 1–2 mg terlipressiiniasettaattia[#] (vastaa 8,5–17 ml liuosta) annettuna laskimoon hitaana injektiona.

Annosta voi muuttaa potilaan painon mukaan seuraavasti:

- paino alle 50 kg: 1 mg terlipressiiniasettaattia (8,5 ml)
- paino 50–70 kg: 1,5 mg terlipressiiniasettaattia (12,75 ml)
- paino yli 70 kg: 2 mg terlipressiiniasettaattia (17 ml).

Alkuannoksen jälkeen annosta voi pienentää 1 mg:aan terlipressiiniasettaattia tai 0,85 mg:aan terlipressiiniä joka 4.–6. tunti.

Terlipressin SUN valmisteeseen arvioitu enimmäisvuorokausiannos on 120 mikrog terlipressiiniasettaattia tai 102 mikrog terlipressiiniä painokiloa kohti.

Hoito ei saa kestää yli 2–3 vuorokautta sairaudenkulun mukaan.

1-2 mg terlipressiinasetaattia vastaava 0.85-1,7 mg terlipressiiniä.

Läkkäät potilaat

Terlipressiiniä on käytettävä varoen yli 70-vuotiaille potilaille (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Terlipressiinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu eikä käyttöä täten suositella (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Terlipressiiniä on käytettävä varoen potilaille, joilla on krooninen munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Terlipressiiniä on käytettävä varoen ja tiukan valvonnan alaisena potilaille seuraavissa tapauksissa:

- potilaalla on septinen sokki
- potilaalla on astma tai hengitysvaikeuksia
- potilaalla on hoitamaton hypertensio
- potilaalla on aivoverisuonten tai ääreisverisuonten sairaus
- potilaalla on rytmihäiriöitä
- potilaalla on akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä tai sepelvaltimo-oireita tai potilaalla on aiemmin ollut sydäninfarkti
- potilaalla on krooninen munuaisten vajaatoiminta
- potilas on yli 70-vuotias (koska kokemukset tästä potilasryhmästä ovat niukkoja)
- potilas on raskaana (ks. kohta 4.6).

Hypovoleemisilla potilailla ilmenee usein myös lisääntynyttä vasokonstriktiota ja epätyypillisiä sydänreaktioita.

Terlipressiinin heikon antidiureettisen vaikutuksen (vain 3 % natiivin vasopressiinin antidiureettisesta vaikutuksesta) vuoksi erityisesti potilaita, joilla on jo valmiiksi häiriintynyt elektrolyyttimetabolia, on tarkkailtava mahdollisen hyponatremian ja hypokalemian varalta.

Periaatteessa valmistetta on käytettävä vain erikoislääkärin valvonnassa yksiköissä, joissa on mahdollisuus säännölliseen sydämen, verisuoniston, hematologian ja elektrolyyttien seurantaan.

Hätätilanteissa, joissa tarvitaan välitöntä hoitoa ennen potilaan lähettämistä sairaalaan, on otettava huomioon hypovolemian oireet.

Terlipressiini ei vaikuta valtimoiden verenvuotoon.

Paikallisen nekroosin välttämiseksi injektio kohdassa injektio on annettava huolella laskimon sisäisesti.

Ihonekroosi

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu useista ihoiskemia- ja nekroositapauksista, jotka eivät liittyneet injektiokohtaan (ks. kohta 4.8). Potilaat, joilla on ääreislaskimoiden hypertensiota tai sairaaloinen ylipaino, vaikuttavat olevan herkempiä saamaan näitä reaktioita. Sen vuoksi on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta annettaessa terlipressiiniä näille potilaille.

Kääntyvien kärkien takykardia

Kliinisten tutkimusten aikana ja markkinoille tulon jälkeen saadussa kokemuksessa on ilmoitettu useita QT-ajan pitenemis- ja kammioarytmiatapauksia, kuten kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.8). Useimmista tapauksista potilailla oli altistavia tekijöitä, kuten perustason QT-ajan piteneminen tai elektrolyyttipoikkeamia (hypokalemia, hypomagnesemia), tai potilaat saivat lääkkeitä, jotka samanaikaisesti vaikuttivat QT-aikaa pidentävästi. Siten äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä terlipressiiniä potilaille, joilla on esiintynyt QT-ajan pitenemistä tai elektrolyyttipoikkeavuuksia tai jotka käyttävät samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä, kuten luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeitä, erytromysiiniä, tiettyjä antihistamiineja ja trisyklisiä masennuslääkkeitä, tai lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa (esim. eräät diureetit) (ks. kohta 4.5).

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa lapsia, nuoria ja iäkkäitä potilaita, koska kokemus näistä potilaista on niukkaa ja tietoja ei ole saatavilla näitä erikoisryhmiä koskevien annossuositusten antamiseen.

Tämä lääkevalmiste sisältää 15,7 mmol (361 mg) natriumia yhdessä enimmäisannoksessa. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Terlipressiini lisää epäselektiivisten beetasalpaajien hypotensiivista vaikutusta porttilaskimoon. Hoidon aiheuttama sydämen lyöntitiheyden ja minuuttitilavuuden lasku johtuu kohonneen verenpaineen aiheuttamasta sydämen toiminnan heijastemaisesta estymisestä vagushermon välityksellä. Samanaikainen hoito lääkkeillä, jotka tunnetusti indusoivat bradykardiaa (esim. propofoli, sufentaniili), voi aiheuttaa vaikeaa bradykardiaa.

Terlipressiini voi käynnistää kammioarytmioita, kuten kääntyvien kärkien takykardian (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Siten äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä terlipressiiniä potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä, kuten luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeitä, erytromysiiniä, tiettyjä antihistamiineja tai trisyklisiä masennuslääkkeitä, tai lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa (esim. eräät diureetit).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Terlipressiiniä ei saa käyttää raskauden aikana. On osoitettu, että terlipressiini aiheuttaa kohdun supistuksia ja kohdunsisäisen paineen nousua alkuraskauden aikana. Se saattaa myös vähentää kohdun verenvirtausta. Terlipressiinillä saattaa olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja sikiöön. Spontaaneja keskenmenoja ja sikiön epämuodostumia on esiintynyt kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa terlipressiinihoidon jälkeen.

Terlipressiiniä on siten käytettävä vain tärkeisiin käyttöaiheisiin tapauskohtaisen päätöksen mukaan erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, kun verenvuotoa ei saada hallintaan endoskooppisella hoidolla.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö terlipressiini rintamaitoon ihmisellä. Terlipressiinin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko terlipressiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia ei ole tehty ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn liittyvistä vaikutuksista.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

hyvin yleinen $\geq 1/10$

yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$

melko harvinainen $\geq 1/1,000$, $\leq 1/100$

harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Vuotavien ruokatorven laskimolaajentumien hoitoon terlipressiinillä (vähintään 1 mg laskimoon) voi liittyä seuraavia haittavaikutuksia:

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Melko harvinainen: hyponatremia, jos nestetasapainoa ei tarkkailla

Hyvin harvinainen: hyperglykemia

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Melko harvinainen: kouristuskohtauksen käynnistyminen

Hyvin harvinainen: aivohalvaus

Sydän

Yleinen: ventrikulaarinen ja supraventrikulaarinen arytmia, bradykardia, iskemian merkit EKG:ssä

Melko harvinainen: angina pectoris, akuutti hypertension nousu, erityisesti potilailla, joilla on aiempaa hypertensiota (yleensä se korjaantuu spontaanisti), eteisvärinä, kammiolisälyönnit, takykardia, rintakipu, sydäninfarkti, nesteylikuormitus ja keuhkoödeema, sydämen vajaatoiminta, kääntyvien kärkien takykardia

Hyvin harvinainen: sydänlihasiskemia

Verisuonisto

Yleinen: hypertensio, hypotensio, ääreisverisuoniston iskemia, ääreisverisuonten vasokonstriktio, kasvojen kalpeus

Melko harvinainen: suoliston iskemia, perifeerinen syanoosi, kuumat aallot

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: rintakipu, bronkospasmi, hengitysvaikeudet, hengityslama

Harvinainen: hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ohimenevät vatsakrampit, ohimenevä ripuli

Melko harvinainen: ohimenevä pahoinvointi, ohimenevä oksentelu

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen: kalpeus
Melko harvinainen: lymfangiitti, ihonekroosi muualla kuin injektiokohdassa

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen: vatsan kouristukset (naisilla)

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

Melko harvinainen: kohdun hypertoninen supistushäiriö, kohdun iskemia
Tuntematon: kohdun supistelut, vähentynyt kohdun verenvirtaus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: paikallinen ihonekroosi.

Kliinisten tutkimusten aikana ja markkinoille tulon jälkeen saadussa kokemuksessa on ilmoitettu useita QT-ajan pitenemis- ja kammioarytmiatapauksia, kuten kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu useista ihoiskemia- ja nekroositapauksista, jotka eivät liittyneet injektiokohtaan (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Suosittelua annosta ei saa ylittää, sillä verenkiertohäiriöiden aiheuttamien vakavien haittavaikutusten riski on annoksesta riippuvainen.

Hypertoniapotilaiden akuuttia verenpaineen kohoamista voidaan terlipressiinihoidon aikana kontrolloida esim. antamalla 150 mikrog klonidiinia i. v.

Lääkitystä vaativa bradykardia hoidetaan atropiinilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset hormonivalmisteet, aivolisäkkeen takalohkon hormonit, vasopressiini ja analogit, ATC-koodi: H01BA04.

Terlipressiini inhiboi porttilaskimon hypertensiota vähentämällä samanaikaisesti verenkiertoa porttilaskimossa. Terlipressiini supistaa ruokatorven sileitä lihaksia, mikä puristaa ruokatorven laskimolaajentumia kasaan.

Inaktiivinen esihormoni terlipressiini vapauttaa hitaasti bioaktiivista lysiinivasopressiiniä. Eliminoituminen metabolian kautta tapahtuu samanaikaisesti ja 4–6 tunnin kuluessa. Siten pitoisuudet pysyvät jatkuvasti tehokkaan vähimmäisannoksen yläpuolella ja toksisten pitoisuuksien alapuolella.

Terlipressiinin valikoituja vaikutuksia arvioidaan seuraavasti:

Ruoansulatuselimistö

Terlipressiini suurentaa verisuonten ja verisuonten ulkopuolisten sileiden lihassolujen tonusta. Valtimon verisuonivastuksen kohoaminen aiheuttaa sisäelimiä hypervolemian vähenemistä. Valtimoverenkierron väheneminen aiheuttaa paineen alenemista porttilaskimostossa. Suoliston lihakset supistelevat tämän seurauksena, mikä lisää suoliston liikkeitä. Ruokatorven lihassenäjä supistelee myös, mikä aiheuttaa kokeellisesti aiheutettujen laskimolaajentumien sulkeutumisen.

Munuaiset

Terlipressiinillä on vain 3 % natiivin vasopressiinin antidiureettisesta vaikutuksesta. Jäännösaktiiviteetilla ei ole kliinistä merkitystä. Normovoleeminen tila ei merkittävästi vaikuta munuaisten verenkiertoon. Munuaisten verenkierto lisääntyy kuitenkin hypovolemiaolosuhteissa.

Verenpaine

Terlipressiini indusoi hidasta hemodynaamista vaikutusta, joka kestää 2–4 tuntia. Systolinen ja diastolinen verenpaine nousevat lievästi. Voimakkaampaa verenpaineen nousua on havaittu potilailla, joilla on munuaisperäinen hypertensio ja yleinen verisuonten skleroosi.

Sydän

Kaikissa tutkimuksissa todettiin, ettei sydäntoksisia vaikutuksia havaittu, edes terlipressiinin suurimmalla annoksella. Vaikutuksia sydämeen, kuten bradykardiaa, arytmiä, sepelvaltimoiden vajaatoimintaa, ilmenee mahdollisesti terlipressiinin reflektorisen tai suoran verisuonikonstriktiovaikutusten seurauksena.

Kohtu

Terlipressiini aiheuttaa merkittävää kohdun lihaskerroksen ja limakalvon verenkierron vähenemistä.

Iho

Terlipressiinin vasokonstriktiovaikutus aiheuttaa merkittävää verenkierron vähenemistä ihossa. Kaikissa tutkimuksissa ilmoitettiin kasvojen ja vartalon ilmeisestä kalpeudesta.

Yhteenvetona, terlipressiinin pääasialliset farmakologiset ominaisuudet ovat sen hemodynaamiset vaikutukset sekä sen vaikutukset sileisiin lihaksiin. Hypovolemian aikana verenkierron keskittymisvaikutus on toivottu vaikutus potilaille, joilla on vuotavia ruokatorven laskimolaajentumia.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annetun boluksen jälkeen terlipressiinin eliminaatio noudattaa kaksivaiheista kinetiikkaa. Plasmassa puoliintumisaika on 8–12 minuuttia jakautumisvaiheessa (0–40 minuuttia) ja 50–80 minuuttia eliminaatiovaiheessa (40–180 minuuttia). Lysiinivasopressiinin vapautuminen kestää vähintään 180 minuuttia. Koska glysyyliryhmät irtoavat terlipressiinistä, lysiinivasopressiini vapautuu hitaasti ja saavuttaa enimmäispitoisuuden 120 minuutin jälkeen. Virtsa sisältää vain 1 %:n injektoidusta terlipressiinistä, mikä osoittaa maksan ja munuaisten endo- ja eksopeptidaasien metaboloivan terlipressiinin lähes kokonaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yksittäisen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Ihmisille käytetyillä

annoksilla ainoat eläimillä havaitut vaikutukset olivat terlipressiinin farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä.

Eläinkokeissa havaittuja haittavaikutuksia, joilla oli mahdollisesti merkitystä kliinisessä käytössä, olivat seuraavat:

Sileisiin lihaksiin kohdistuvan farmakologisen vaikutuksensa ansiosta terlipressiini voi aiheuttaa keskenmenon ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Rottien alkio-sikiö-tutkimuksessa ei havaittu terlipressiinin aiheuttamia haittavaikutuksia. Kaniineilla tapahtui keskenmenoja, jotka liittyivät todennäköisesti emon toksisuuteen, ja kangistumispoikkeavuuksia ilmeni pienellä määrällä sikiöitä. Myös yksittäinen suolakihalkiotapaus todettiin.

Terlipressiinillä ei ole suoritettu karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti
Natriumkloridi
Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön)
Vesi injektioita varten.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Terlipressin SUN on pakattu 10 ml:n kirkkaaseen tyyppin I käsiteltyyn lasiseen OPC-ampulliin (OPC = One Point Cut), jossa on sinisiä pisteitä sisältävä vihreä raita.

Pakkauskoko: 5 x 8,5 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr. 30110

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07 kesäkuu 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05 marraskuu 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.07.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Terlipressin SUN 1 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull innehåller 1 mg terlipressinacetat i 8,5 ml lösning för injektion, motsvarande 0,85 mg terlipressin.

Varje ml innehåller 0,12 mg terlipressinacetat, motsvarande 0,1 mg terlipressin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Natrium.

Varje ampull innehåller 1,142 mmol (26,272 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning, med pH mellan 3,7 och 4,2, och osmolaritet mellan 290 och 360 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Terlipressin är indicerat för behandlingen av blödande esofagusvaricer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Terlipressin är avsett att ges som akut behandling av blödande esofagusvaricer tills dess att endoskopisk terapi är tillgänglig. Efter den akuta behandlingen av esofagusvaricerna används vanligen terlipressin som adjuvant terapi till endoskopisk hemostas.

Vuxna

Den rekommenderade initiala dosen är 1 till 2 mg terlipressinacetat[#] (motsvarande 8,5 till 17 ml lösning), administrerad via intravenös injektion under en tidsperiod.

Dosen kan anpassas efter patientens kroppsvikt enligt följande:

- vikt under 50 kg: 1 mg terlipressinacetat (8,5 ml)
- vikt 50 kg till 70 kg: 1,5 mg terlipressinacetat (12,75 ml)
- vikt över 70 kg: 2 mg terlipressinacetat (17 ml).

Efter den initiala injektionen kan dosen minskas till 1 mg terlipressinacetat var 4:e till var 6:e timme.

Den ungefärliga maximala dagliga dosen Terlipressin SUN är 120 mikrogram terlipressinacetat per kg kroppsvikt.

Behandlingen ska begränsas till 2-3 dagar anpassat till sjukdomens förlopp.

[#] 1 till 2 mg terlipressinacetat motsvarar 0,85 till 1,7 mg terlipressin.

Äldre

Terlipressin bör endast användas med försiktighet med patienter över 70 år (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Terlipressin rekommenderas inte för barn och ungdomar på grund av otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.4).

Njurinsufficiens

Terlipressin bör endast användas med försiktighet till patienter med kronisk njursvikt (se avsnitt 4.4).

Leverinsufficiens

Justering av dosen krävs inte för patienter med leversvikt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Terlipressin bör endast användas med försiktighet och under noggran övervakning av patienterna i följande fall:

- septisk chock
- bronkialastma, andningssvårigheter
- okontrollerad hypertension
- cerebrala eller perifera kärlsjukdomar
- hjärtarytmier
- akut koronar syndrom, koronara brister eller tidigare hjärtinfarkt
- kronisk njurinsufficiens
- äldre patienter > 70 år beroende på begränsad erfarenhet från denna grupp
- graviditet (se avsnitt 4.6).

Även hypovolemiska patienter reagerar ofta med ökad vasokonstriktion och atypiska hjärtreaktioner.

På grund av terlipressins svaga antidiuretiska verkan (endast 3 % av den antidiuretiska verkan hos nativt vasopressin) bör patienter med redan störd elektrolytmetabolism övervakas för möjlig hyponatremi och hypokalemi.

Användningen av produkten bör i princip endast ske under specialistövervakning på enheter med utrustning för den regelbundna övervakningen av hjärtkärssystemet, hematologi och elektrolyter.

I nödsituationer som kräver omedelbar behandling innan patienten översändes till sjukhus måste symtom på hypovolemi beaktas.

Terlipressin har ingen effekt på arteriell blödning.

För att undvika lokal nekros vid injektionsstället måste injektionen administreras intravenöst.

Hudnekros

Efter att produkten marknadsfördes har flera fall av kutan ischemi och nekros utan relation till injektionsstället (se avsnitt 4.8) rapporterats. Patienter med perifer venös hypertension eller morbid obesitas tycks ha större tendens till denna reaktion. Ytterst försiktighet bör därför iaktas vid administrering hos dessa patienter.

Torsade de pointes

Vid kliniska försök och erfarenheter efter det att produkten marknadsfördes har flera fall av förlängt QT-intervall och ventrikelyrmtier, inklusive ”Torsade de pointes”, rapporterats (se avsnitt 4.8). I de flesta fallen hade patienterna predisponerande faktorer som t.ex. basal förlängning av QT-intervallet, elektrolytabnormiteter (hypokalemi, hypomagnesemi) eller mediciner med samtidig effekt på QT-förlängning. Ytterst försiktighet bör därför iaktas vid användning av terlipressin till patienter med förlängning av QT-intervallet i anamnesen, elektrolytabnormiteter, samtidig mediciner som kan förlänga QT-intervallet som t.ex. antiarytmika i klass IA och III, erytromycin, vissa antihistaminer och tricykliska antidepressiva medel eller mediciner som kan orsaka hypokalemi eller hypomagnesemi (t.ex. en del diuretika) (se avsnitt 4.5).

Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av barn, ungdomar och äldre patienter, då erfarenheterna är begränsade och det inte finns några data tillgängliga angående rekommenderad dosering för dessa speciella patientkategorier.

Denna medicinska produkt innehåller 15,7 mmol (eller 361 mg) natrium per maximal enkel dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den hypotensiva effekten av icke-selektiva betablockare i vena porta ökar med terlipressin. Minskningen i hjärtfrekvensen och hjärt-minutvolymen som orsakas av behandlingen kan tillskrivas hämmandet av hjärtats reflexogena aktivitet genom vagusnerven som resultat av ökat blodtryck. Samtidig behandling med läkemedel som man vet framkallar bradykardi (t.ex. propofol, sufetaniil) kan orsaka uttalad bradykardi.

Terlipressin kan utlösa ventrikelyrmtier inklusive ”Torsade de pointes” (se avsnitt 4.4 och 4.8). Ytterst försiktighet bör därför iaktas vid användning av terlipressin med patienter med samtidig mediciner som kan förlänga QT-intervallet som t.ex. antiarytmika i klass IA och III, erytromycin, vissa antihistaminer och tricykliska antidepressiva medel eller mediciner som kan orsaka hypokalemi eller hypomagnesemi (t.ex. en del diuretika).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användningen av terlipressin rekommenderas inte under graviditeten då den har visats orsaka livmoderssammandragningar och ökat intrauterint tryck i den tidiga graviditeten och kan minska blodflödet i livmodern. Terlipressin kan inverka skadligt på graviditeten och fostret. Spontan abort och missbildning har visats i kaniner efter behandling med terlipressin (se avsnitt 5.3).

Terlipressin bör därför endast användas vid vital indikation med beslut från fall till fall, i synnerhet under den första trimestern, då blödning inte kan kontrolleras med endoskopisk behandling.

Amning

Det är inte känt om terlipressin utsöndras i human bröstmjölk. Utsöndring av terlipressin i mjölk har inte studerats i djur. Fara för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut om amning ska fortsätta/avbrytas eller behandling med terlipressin ska fortsätta/avbrytas bör fattas med hänsyn tagen till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med terlipressin för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om effekterna vad gäller förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Bedömningen av biverkningar grundas på följande frekvenser:

mycket vanliga $\geq 1/10$

vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$

mindre vanliga $\geq 1/1000$ till $< 1/100$

sällsynta $\geq 1/10000$ till $< 1/1000$

mycket sällsynta $< 1/10000$

okända (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Behandlingen av blödande esofagusvaricer med terlipressin (1 mg intravenöst och därutöver) kan åtföljas av följande biverkningar:

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: hyponatremi om vätskebalans inte monitoreras

Mycket sällsynta: hyperglykemi

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: utlösning av konvulsioner

Mycket sällsynta: stroke

Hjärtat

Vanliga: ventrikel- och supraventrikulärytmi, bradykardi, tecken på ischemi i EKG

Mindre vanliga: angina pectoris, akut ökning av hypertension, särskilt hos patienter som redan lider av hypertension (minskar i allmänhet spontant), atriell fibrillering, ventrikulära extrasystoler, takykardi, bröstsmärtor, hjärtinfarkt, överbelastning med vätska med lungödem, hjärtsvikt, Torsade de Pointes

Mycket sällsynta: hjärtischemi

Blodkärl

Vanliga: hypertension, hypotension, perifer ischemi, perifer vasokonstriktion, ansiktsblekhet

Mindre vanliga: tarmischemi, perifer cyanos, vallningar

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: bröstsmärtor, bronkospasm, andningsbesvär, andningssvikt

Sällsynta: dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: tillfälliga bukkramper, tillfällig diarré

Mindre vanliga: tillfälligt illamående, tillfälliga kräkningar

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: blekhet

Mindre vanliga: lymfangit, hudnekros utan relation till administreringsstället

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: bukkramper (hos kvinnor)

Graviditet, puerperium och perinatalperiod

Mindre vanliga: uterin hypertonus, uterin ischemi

Okänd: uterina sammandragningar, minskat blodflöde i uterus

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: lokal kutan nekros

Vid kliniska försök och eftermarknadserfarenheter har flera fall av förlängt QT-intervall och ventrikelarytmier, inklusive "Torsade de pointes", rapporterats (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Vid eftermarknadserfarenheterna har flera fall av kutan ischemi och nekros utan relation till injektionsstället rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

4.9 Överdoser

Den rekommenderade dosen bör i inget fall överskridas eftersom risken för uttalade biverkningar i blodomloppet är dosberoende.

En akut hypertensiv kris, särskilt hos patienter med erkänd hypertension, kan kontrolleras med en alfablockerare av typ vasodilator, t.ex. 150 mikrogram klonidin intravenöst.

Bradykardi som kräver behandling bör behandlas med atropin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Systemiska hormonpreparat, posteriora hypofyslobshormoner, vasopressin och analoger, ATC-kod: H01BA04.

Terlipressin hämmar portal hypertension med samtidig minskning i blodomloppet i venae porta.

Terlipressin drar samman slät esofagusmuskelvävnad med efterföljande komprimering av esofagusvaricer.

Det inaktiva hormonet terlipressin frigör långsamt bioaktivt lysin-vasopressin. Metabolisk eliminering sker samtidigt och inom en period på 4-6 timmar. Koncentrationerna förblir därför kontinuerligt över den minsta verkningsfulla dosen och under toxiska koncentrationer.

Specifika effekter med terlipressin bedöms enligt följande:

Gastrointestinala systemet

Terlipressin ökar tonus hos vaskulära och extravaskulära släta muskelceller. Ökningen i arteriellt vaskulärt motstånd leder till en minskning i splanchnisk hypervolemi. Minskningen i den arteriella blodtillförseln leder till en minskning i trycket i det portala omloppet. Tarmmusklerna dras samtidigt

samman, vilket ökar tarmmotilitet. Muskelväggen i esofagus dras också samman, vilket leder till stängning av experimentellt framkallade varicer.

Njurar

Terlipressin har endast 3 procent av den antidiuretiska effekten hos nativt vasopressin. Denna restaktivitet saknar klinisk betydelse. Det renala blodomloppet påverkas inte påtagligt i det normovolemiska tillståndet. Det renala blodomloppet ökar dock i det hypovolemiska tillståndet.

Blodtryck

Terlipressin framkallar en långsam hemodynamisk effekt som varar i 2-4 timmar. Systoliskt och diastoliskt blodtryck ökar måttligt. En starkare ökning i blodtrycket har observerats hos patienter med renal hypertension och allmän kärlskleros.

Hjärta

Alla studier rapporterade att inga kardiotoxiska effekter hade observerats ens vid den högsta dosen med terlipressin. Inverkan på hjärtat som t.ex. bradykardi, arytmier och koronar insufficiens kan tänkas inträffa på grund av reflex eller terlipressinets direkta sammandragande effekter på kärlen.

Livmodern

Terlipressin orsakar betydande minskning i myometriellt och endometriskt blodflöde.

Huden

Terlipressins vasokonstriktiva effekt orsakar betydande minskning i blodomloppet i huden. Alla studier rapporterade tydlig blekhet i ansiktet och på kroppen.

Avslutningsvis är de huvudsakliga farmakologiska egenskaperna hos terlipressin dess hemodynamiska effekter och dess effekter på jämn muskelvävnad. Den centraliserande effekten i hypovolemiskt tillstånd är en önskvärd biverkning hos patienter med blödande esofagusvaricer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter bolusintravenös injektion följer elimineringen av terlipressin andra ordningens kinetik. Plasmahalveringstid beräknades till 8-12 minuter under distributionsfasen (0-40 minuter) och 50-80 minuter under elimineringsfasen (40-180 minuter). Frigörandet av lysin-vasopressin upprätthålls under minst 180 minuter. På grund av klyvningen av glycyllgrupperna från terlipressin frigörs lysin-vasopressin långsamt och når maximala koncentrationer efter 120 minuter. Urin innehåller endast 1 % av det injicerade terlipressinet, vilket indikerar nästan total metabolism av endo- och exopeptidaser i levern och njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter visar inte på någon särskild fara för människor enligt konventionella studier av toxicitet vid enkla och upprepade doser och genotoxicitet. Vid doser som är relevanta för människor var de enda effekter som observerades hos djur sådana som tillskrevs terlipressins farmakologiska aktivitet.

Biverkningar som observerades i djurstudier med möjlig relevans för klinisk användning var enligt följande:

På grund av dess farmakologiska effekt på slät muskelvävnad kan framkalla abort i första trimestern.

En embryofetal studie i råttor visade inte på några biverkningar med terlipressin. Med kaniner inträffade aborter, antagligen relaterade till maternal toxicitet, och ossifieringsanomalier förekom i ett mindre antal foster och ett enskilt isolerat fall av gomklyvning.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med terlipressin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat
Natriumklorid
Ättiksyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Terlipressin SUN förpackas i 10 ml klar typ-I behandlad OPC-ampull (one point cut) av glas med grönt band med blå punkt.

Förpackningsstorlek: 5 x 8,5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr. 30110

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-06-07

Datum för förnyat godkännande: 2017-11-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.07.2022