

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).

Pediatrisk 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 hjärtkärllssystemet, 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 ventrikulära arytmier, inklusive "Torsade de pointes", rapporterats (se avsnitt 4.8). I de flesta fallen hade patienterna predisponerande faktorer som t.ex. basal förlängning av QT-intervall, elektrolytabnormiteter (hypokalemi, hypomagnesemi) eller medicineringsmedel som samtidigt har effekt på QT-förlängning. Ytterst försiktighet bör därför iaktas vid användning av terlipressin till patienter med

förlängning av QT-intervallet i anamnesen, elektrolytabnormiteter, samtidig medicinering som kan förlänga QT-intervallet som t.ex. antiarytmika i klass IA och III, erytromycin, vissa antihistaminer och tricykliska antidepressiva medel eller medicinering 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, sufetanolil) kan orsaka uttalad bradykardi.

Terlipressin kan utlösa ventrikulära arytmier inklusive "Torsade de pointes" (se avsnitt 4.4 och 4.8). Ytterst försiktighet bör därför iaktas vid användning av terlipressin med patienter med samtidig medicinering som kan förlänga QT-intervallet som t.ex. antiarytmika i klass IA och III, erytromycin, vissa antihistaminer och tricykliska antidepressiva medel eller medicinering 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 livmodersammandragningar 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 supraventrikulära arytmier, 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, bröstkorg 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 ventrikulära arytmier, 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

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 splanknisk 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 sideeffekt 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 glycylylgrupperna 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 gentoxicitet. 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 ambryofetal 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 gompklyvning.

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).

6.5 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. 46679

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-01-10
Datum för förnyat godkännande: 2017-11-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2017-11-24