

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stemflova 1 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin kuiva-ainepullo sisältää:

1 mg terlipressiiniasettaattia, joka vastaa 0,85 mg terlipressiiniä.

1 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää 0,2 mg terlipressiiniasettaattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen tai lähes valkoinen kiinteä kuiva-aine ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vuotavat ruokatorven laskimolaajentumat.

4.2 Annostus ja antotapa

Terlipressiiniä annetaan ensihoitona akuutteihin vuotaviin ruokatorven laskimolaajentumiin, kunnes endoskooppista hoitoa on saatavilla. Sen jälkeen terlipressiinihoitoa vuotaviin ruokatorven laskimolaajentumiin käytetään endoskooppisen hemostaasin ohella lisähoitona.

Annostus

Aikuiset

Alkuannos terlipressiiniasettaattia on 1-2 mg (vastaa 1-2 Stemflova-lääkepulloa).

Potilaan painon mukaan voidaan annosta säätää seuraavasti:

- Paino alle 50 kg: 1 mg.

- Paino 50 kg – 70 kg: 1,5 mg.

- Paino yli 70 kg: 2 mg.

Ensimmäisen injektion jälkeen annos voidaan pienentää 1 milligrammaan 4–6 tunnin välein.

Stemflova-hoidon keskimääräinen päivittäinen enimmäislääkeannos on 120 µg/painokiloa kohti.

Vanhukset

Stemflova tulee käyttää varoen yli 70-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.4).

Lapset ja nuoret

Stemflova ei suositella lapsille eikä nuorille, koska lääkeaineen turvallisuudesta ja vaikutuksista ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Stemflova tulee käyttää varoen kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Hoitoa annetaan kunnes verenvuoto lakkaa, enintään 2–3 päivän ajan.

Stemflova liuotetaan liuotinaineeseen ja annetaan intravenoosina injektiona. Intravenoosi injektio annetaan minuutin aikana. Lisälaimennuksesta ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityistä varovaisuutta Stemflova-hoidon aikana on noudatettava potilailla, joilla on:

- septinen sokki
- astma, hengitystoiminnan vajavuus
- hoitamaton kohonnut verenpaine
- aivo- tai ääreisverenkierron sairaus
- rytmihäiriöitä
- sepelvaltimotauti tai aiempi sydäninfarkti
- krooninen munuaisten vajaatoiminta
- ikä yli 70 vuotta, koska kokemukset lääkeaineen vaikutuksesta ovat rajallisia tässä ikäryhmässä
- raskaus (ks. kohta 4.6)

Hypovoleemisilla potilailla ilmenee usein lisääntyntä verisuonten supistumista ja poikkeavia sydänreaktioita.

Terlipressiinin heikon antidiureettisen vaikutuksen vuoksi (vain 3 % antidiureettinen teho verrattuna vasopressiiniin) on elektrolyyttiaineenvaihdunnan häiriöistä kärsivien potilaiden nestetasapainoa seurattava mahdollisen hyponatremian ja hypokalemian varalta.

Pääsääntöisesti lääkeaineen käyttö on rajoitettava erikoislääkärin valvonnassa tapahtuvaksi sairaalayksiköissä, joissa on välineet verenkierron monitorointiin sekä mahdollisuudet verenkuvan ja elektrolyyttien säännölliseen seurantaan.

Ensihoitotilanteessa, jossa vaaditaan välitöntä hoitoa ennen potilaan lähettämistä sairaalaan, on otettava huomioon hypovolemiaa osoittavat oireet.

Terlipressiinillä ei ole vaikutusta valtimoiden verenvuotoon.

Paikallisen nekroosin välttämiseksi injektio kohdassa on injektio antava intravenoosisti.

Ihonekroosi:

Markkinoille tulon jälkeen on tuotteesta raportoitu useista tapauksista, joissa on ilmennyt ihoiskemiaa ja ihosnekrooseja ihoalueilla, jotka eivät liity injektio kohtaan (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ääreislaskimoiden hypertensiota tai jotka ovat sairaalloisen obeeseja, vaikuttaa olevan suurempi taipumus tällaiseen reaktioon. Siksi terlipressiinin annostelussa on näille potilaille noudatettava erityistä varovaisuutta.

Kääntyvien kärkien kammiotakykardia (Torsade de pointes):

Kliinisissä kokeissa ja markkinoilla olevasta tuotteesta on raportoitu useita QT-ajan pidentymistapauksia ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä mukaan luettuna kääntyvien kärkien kammiotakykardia (ks. kohta 4.8). Useimmissa tapauksissa potilailla on ollut näille altistavia tekijöitä, kuten pitkä QT-oireyhtymä, elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia, magnesiumin puute) tai samanaikainen lääkitys, joka pidentää QT-aikaa. Terlipressiinin käytössä on noudatettava siksi erityisen suurta varovaisuutta potilailla, joilla tiedetään olevan pidentynyt QT-aika, joilla on elektrolyyttihäiriöitä tai joilla on samanaikaisesti lääkitys, joka saattaa pidentää QT-aikaa, kuten ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, erytromysiini, tietyt antihistamiinit ja trisykliset masennuslääkkeet, tai joilla on käytössä lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa (esim. tietyt diureetit) (katso kohta 4.5).

Erityisryhmät

Erityistä varovaisuutta on noudatettava lasten, nuorten ja ikääntyneiden potilaiden hoidossa, sillä kokemus on rajoittunutta eikä tietoa annossuosituksista ole saatavilla näillä erityisillä potilasryhmillä.

Kun lääkeaine on sekoitettu käyttövalmiiksi mukana toimitetulla liuotinaineella, se sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia / 5ml, eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Terlipressiini lisää ei-selektiivisten β -salpaajien hypotensiivista vaikutusta porttilaskimoon. Sydämen lyöntitiheys ja minuuttilavuus laskevat hoidon aikana. Tämä saattaa olla seurausta verenpaineen nousun aiheuttamasta sydämen toiminnan estymisestä vagusheijasteen välityksellä. Jos samanaikaisesti hoidon kanssa käytetään sydämen toimintaa hidastavia lääkkeitä (kuten propofoli ja sufentanili), voi seurauksena olla vakava bradykardia.

Terlipressiini saattaa laukaista sydämen kammioperäisiä rytmihäiriöitä mukaan luetteuna kääntyvien kärkien kammiotakykardia (Torsade de pointes) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Terlipressiinin käytössä on noudatettava siksi erityisen suurta varovaisuutta potilailla, joilla on samanaikaisesti lääkitys, joka saattaa pidentää QT-aikaa, kuten ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, erytromysiini, tietyt antihistamiinit ja trisykliset masennuslääkkeet, tai joilla on käytössä lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa (esim. tietyt diureetit).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Terlipressiiniä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, koska terlipressiini voi aiheuttaa kohdun supistuksia ja lisätä kohdunsisäistä painetta alkuraskauden aikana ja koska se saattaa huonontaa kohdun verenkiertoa. Terlipressiinillä on voi olla haitallisia vaikutuksia raskaudelle ja sikiölle. Spontaaneja abortteja ja sikiön epämuodostumia on esiintynyt kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa terlipressiini-hoidon jälkeen (katso kohta 5.3).

Stemflova saa siksi käyttää vain vitaali-indikaatioissa tapauskohtaisesti erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, silloin kun verenvuotoa ei kyetä hallitsemaan endoskooppisella hoidolla.

Imetys

Terlipressiinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole olemassa tietoja. Terlipressiinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläinkokeilla. Imettävälle koituvaa vaaraa ei voida sulkea pois. Päätös imettämisen jatkamisesta tai lopettamisesta ja terlipressiinihoidon jatkamisesta tai lopettamisesta on tehtävä punnitsemalla rintaruokinnan hyöty imettävälle vauvalle ja terlipressiinihoidon hyöty hoidettavalle naiselle.

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 valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Ruokatorven vuotavien laskimonlaajentumien hoito Stenflova-hoidon (1 mg tai enemmän intravenoosisti) saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Ruokatorven vuotavien laskimonlaajentumien terlipressiinihoidossa raportoidut haittavaikutukset

MedDRA- elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus (käytetty termi)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hyponatremia, jos nestetasapainoa ei tarkkailla
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Hyperglykemia
Hermosto	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Päänsärky
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Kouristuskohtauksen laukaiseminen
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Aivohalvaus
Sydän	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ventrikulaariset ja supraventrikulaariset rytmihäiriöt, bradykardia, iskemian merkit EKG:ssä
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rasitusrintakipu, akuutti verenpaineen nousu, erityisesti hypertensiota jo entuudestaan sairastavilla potilailla (yleensä verenpaine laskee spontaanisti), eteisvärinä, kammioeräiset lisälyönnit, takykardia, rintakipu, sydäninfarkti, lisääntynyt nestetilavuus ja siihen liittyvä keuhkoedeema, sydämen vajaatoiminta, kääntyvien kärkien takykardia
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Sydänlihaskemia
Verisuonisto	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hypertensio, hypotensio, perifeerinen iskemia, perifeerinen vasokonstriktio, kasvojen kalpeus
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Suolistoiskemia, perifeerinen syanoosi, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rintakipu, bronkospasmi, hengitysvaikeus, hengitysvajaus
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hengenahdistus
Ruansulatuselimistö	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ohimenevät vatsakrampit, ohimenevä ripuli
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ohimenevä pahoinvointi, ohimenevä oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kalpeus
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Imusuonitulehdus, muuhun kuin antopaikkaan liittyvä ihonekroosi
Sukupuolielimet ja rinnat	

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Vatsakrampit (naisilla)
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Kohdun hypertoninen supistushäiriö, kohdun iskemia
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Kohdun supistukset, kohdun verenvirtauksen väheneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	injektiokohdan nekroosi

Kliinisissä kokeissa ja markkinoilla olevasta tuotteesta on raportoitu useita QT-ajan pidentymistapauksia ja sydämen kammioperäisiä rytmihäiriöitä mukaan luettuna kääntyvien kärkien kammiotakykardia (Torsade de pointes) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Markkinoilla olevasta tuotteesta on raportoitu useita tapauksia, joissa on ilmennyt ihoiskemiaa ja ihonekroosia ihoalueilla, jotka eivät olleet injektiokohdan läheisyydessä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

Akuutin hypertensiivisen kriisin hoidossa etenkin hypertoniapotilalla voidaan käyttää vasodilatoivaa alfasalpaajaa, esim. 150 mikrogrammaa klonidiinia laskimonsisäisesti.

Lääkitystä vaativa bradykardia hoidetaan atropiinilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset hormonivalmisteet, aivolisäkkeen takalohkon hormonit, vasopressiini ja sen kaltaiset yhdisteet.

ATC-koodi: H01BA04

Terlipressiini estää porttilaskimon hypertensiota ja samanaikaisesti alentaa verenkiertoa porttilaskimoissa. Terlipressiini supistaa ruokatorven sileää lihasta ja samalla puristaa ruokatorven laskimoita.

Inaktiivinen esihormoni terlipressiini vapauttaa hitaasti bioaktiivista lysiinivasopressiiniä. Metabolinen eliminoituminen alkaa samanaikaisesti ja tapahtuu 4–6 tunnin aikana. Siten pitoisuudet pysyvät jatkuvasti tehollisen minimiannoksen yläpuolella ja toksisten pitoisuuksien alapuolella.

Terlipressiinin yksityiskohtaiset vaikutukset arvioidaan olevan seuraavat:

Ruoansulatuskanava:

Terlipressiini lisää verisuonten ja ekstravaskulaaristen sileiden lihassolujen tonusta. Valtimoiden verenkiertovastuksen nousu vähentää splanknista hypervolemiaa. Valtimoverenkierron väheneminen laskee painetta porttilaskimoverenkierrossa. Suoliston lihakset supistuvat samanaikaisesti, mikä lisää suloliston motoliteettia. Myös ruokatorven lihassenämä supistuu, mikä aiheuttaa kokeellisesti aikaansaatuun laskimolaajentumien sulkeutumista.

Munuaiset:

Terlipressiinin antidiureettinen vaikutus on vain 3 % vasopressiinin antidiureettisesta vaikutuksesta. Tällä jäännösaktiivisuudella ei ole kliinistä merkitystä. Terlipressiini ei vaikuta munuaisten verenkiertoon normovolemisisä. Hypovolemisisä tilassa munuaisten verenkierto kuitenkin lisääntyy.

Verenpaine:

Terlipressiini saa aikaan hemodynaamisen vaikutuksen, joka kestää 2–4 tuntia. Systolinen ja diastolinen verenpaine nousee hieman. Voimakkaampaa verenpaineen nousua on havaittu potilailla joilla on renovaskulaarinen verenpainetauti tai yleinen verisuonten skleroosi.

Sydän:

Kaikissa tutkimuksissa on raportoitu, ettei kardiotoksisia vaikutuksia ole havaittu edes suurimmilla terlipressiiniannoksilla. Sydänvaikutukset, kuten bradykardia, rytmihäiriöt, sepelvaltimotautioireet johtuvat luultavasti joko reflektorisesta tai terlipressiinin suorasta verisuonia supistavasta vaikutuksesta.

Kohtu:

Terlipressiini aiheuttaa huomattavaa kohdun ja kohdun limakalvojen verenkierron heikkenemistä.

Iho:

Terlipressiinin verisuonia supistava vaikutus aiheuttaa ihoverenkierron huomattavaa laskua. Kaikissa tutkimuksissa on raportoitu kasvojen ja kehon kalpeudetta.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että terlipressiinin pääasialliset farmakologiset vaikutukset kohdistuvaa hemodynaamiikkaan ja sileään lihakseen. Sen keskusverenkiertoa lisäävä vaikutus hypovolemisisä tilassa on toivottu sivuvaikutus potilailla, joilla on vuotavia ruokatorven laskimoita.

5.2 Farmakokineetiikka

Intravenoosin injektioboluksen jälkeen terlipressiinin eliminaatio noudattaa toisen kertaluvun kinetiikkaa. Plasman puoliintumisajaksi on laskettu 8–12 minuuttina jakautumisvaiheessa (0–40 minuuttia) ja 50–80 minuuttina eliminaatiovaiheessa (40–180 minuuttia). Lysiinivasopressiini vapautuu vähintään 180 minuuttia. Glysiinijäämien pilkkoutuessa terlipressiinistä lysiinivasopressiini vapautuu hitaasti ja saavuttaa maksimipitoisuuden 120 minuutin jälkeen. Virtsa sisältää vain 1 % injektoidusta terlipressiinistä, mikä osoittaa maksan ja munuaisten endopetidaasien ja eksopeptidaasien metaboloivan terlipressiinin lähes täydellisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisistä tiedoista ei ilmene erityisiä vaaratekijöitä ihmiselle perustuen tavanomaisiin yhden ja toistuvien annosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskeviin tutkimuksiin. Ihmiselle relevanteilla annoksissa eläinkokeissa havaittiin ainoastaan terlipressiinin farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia.

Eläinkokeissa havaittuja mahdollisesti kliiniselle käytölle olennaisia haittavaikutuksia olivat:

Stemflova farmakologinen vaikutus sileisiin lihaksiin saattaa aiheuttaa abortoitumista raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Rotilla suoritetuissa sikiötutkimuksissa ei ole havaittu terlipressiin aiheuttamia haittavaikutuksia. Kaniineilla tapahtui abortoitumista, todennäköisesti emoon kohdistuneen toksisen vaikutuksen vuoksi. Pienessä määrässä sikiöitä ilmeni luutumishäiriöitä ja yhdellä erillinen suolakihalkio.

Terlipressiinillä ei ole tehty karsinogeenisyyskokeita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kukin kuiva-ainepullo sisältää:

Mannitolia

Etikkahappoa (pH-arvon säätelyyn)

Kukin liuotinampulli sisältää:

Natriumkloridia

Injektionesteisiin käytettävää vettä

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomana: 2 vuotta

Käyttöön saattamisen jälkeen: käytettävä välittömästi.

Mikrobiologisesta näkökulmasta tuote on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä lääkepakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Kuiva-aine:

värittömät, tyyppin I lasipullot, suljettu bromobutylikumitulpalla ja suljettu alumiinisella repäisykorkilla.

Kukin lasipullo sisältää 11 mg kuiva-ainetta.

Liuotin:

värittömät, tyyppin I lasiampullit, suljettu kuumentamalla.

Kukin ampulli sisältää 5 ml liuotinta.

Pakkauskoot:

1 kuiva-ainepullo ja 1 liuotinampulli

5 kuiva-ainepulloa ja 5 liuotinampullia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Saata kuiva-aine käyttövalmiiksi vain mukana toimitetulla liuottimella.

Injektion valmistelut

Liuotinampullin koko sisältö on lisättävä hitaasti kuiva-ainepulloon ja pulloa on pyöriteltävä varovasti kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. Kuiva-aineen pitäisi liueta 10 sekunnissa. Tuloksena on kirkas, väritön liuos.

Injektio-liuosta voidaan laimentaa 10 millilitran tilavuuteen steriilillä natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %).

Kertakäyttöinen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antamista.

Älä käytä Stemflova, jos havaitset

- että liuos ei liukene mukana toimitettuun liuottimeen
- että liuoksen väri muuttuu kuiva-aineen liuotuksen jälkeen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alliance Pharma (Ireland) Ltd
United Drug House
Magna Drive
Dublin
D24 XOCT
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25525

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.08.2009/18.02.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.03.2019