

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Terlipressiini SUN 0,1 mg/ml 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 infuusiona.

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.

Terlipressiini SUN valmisteen 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 annettavahuolella 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 heijastamisesta 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 esiintymistiheyyksiin:

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 laskimolääjentyvien hoitoon terlipressiinillä (vähintään 1 mg laskimoon) voi liittyä seuraavia haittavaikutuksia:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: hyponatremia

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, kammioisälyönnit, takykardia, rintakipu, sydäninfarkti, nesteylikuormitus ja keuhkoödeema

Hyvin harvinainen: sydänlihasiskemia

Tuntematon: sydämen vajaatoiminta, kääntyvien kärkien takykardia

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
Tuntematon: ihon nekroosi muualla kuin injektiokohdassa

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen: vatsan kouristukset (naisilla)

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

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 sisäelinten hypervolemian vähenemistä. Valtimoverenkierron väheneminen aiheuttaa paineen alenemistä porttilaskimostossa. Suoliston lihakset supistelevat tämän seurauksena, mikä lisää suoliston liikkeitä. Ruokatorven lihassenämä 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 hypovoleemisissa olosuhteissa.

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, arytmiata, 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 aikaan 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 suulakihalkiotapaus todettiin.

Terlipressiinillä ei ole suoritettu karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatitrihydraatti
Natriumkloridi
Jäätikkahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

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 (pakkauskoöt)

Terlipressiini 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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.07.2015