

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Variquel 1 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene:

1 mg di terlipressina acetato equivalente a 0,85 mg di terlipressina.

1 ml di soluzione ricostituita contiene 0,2 mg di terlipressina acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere solida color bianco/bianco sporco e soluzione trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle varici esofagee sanguinanti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di terlipressina è una terapia di emergenza per il sanguinamento acuto delle varici esofagee fino al momento in cui si rende disponibile la terapia endoscopica. In seguito, la somministrazione di terlipressina per il trattamento delle varici esofagee costituisce in genere una terapia adiuvante all'emostasi endoscopica.

Posologia

Adulti

Inizialmente si somministrano 1-2 mg di terlipressina acetato (equivalente a 1-2 flaconcini di Variquel).

A seconda del peso corporeo del paziente è possibile regolare la dose come indicato di seguito:

- Peso inferiore a 50 kg: 1 mg.

- Peso compreso tra 50 kg e 70 kg: 1,5 mg.

- Peso superiore a 70 kg: 2 mg.

Dopo l'iniezione iniziale, la dose può essere ridotta a 1 mg ogni 4-6 ore.

Il valore approssimativo per la dose giornaliera massima di Variquel è 120 microgrammi/kg di peso corporeo.

Anziani

Variquel deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti di età superiore a 70 anni (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti

L'uso di Variquel non è raccomandato nei bambini e adolescenti a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Variquel deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti affetti da insufficienza epatica.

Modo di somministrazione

La terapia deve essere limitata a 2-3 giorni in base al decorso della patologia.

Variquel viene disciolto con il solvente abbinato e somministrato per via endovenosa. L'iniezione per via endovenosa deve essere somministrata nell'arco di un minuto. Per altre diluizioni vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Variquel deve essere utilizzato con cautela e solo sotto stretto monitoraggio dei pazienti nei seguenti casi:

- shock settico
- asma bronchiale, insufficienze respiratorie;
- ipertensione non controllata;
- patologie vascolari periferiche o cerebrali;
- aritmie cardiache;
- insufficienze coronariche o precedente infarto del miocardio;
- insufficienza renale cronica;
- pazienti anziani > 70 anni poiché l'esperienza in questo gruppo è limitata;
- gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Nei pazienti ipovolemici si registrano spesso reazioni di aumento della vasocostrizione e reazioni cardiache atipiche.

Considerato il debole effetto antidiuretico della terlipressina (solo il 3% dell'effetto antidiuretico della vasopressina endogena), è necessario monitorare l'eventuale presenza di iponatremia e ipopotassiemia in particolare nei pazienti con alterazioni del metabolismo elettrolitico.

In linea di principio, l'uso del prodotto deve essere limitato alla supervisione di specialisti in reparti dotati di apparecchiature per il monitoraggio regolare dell'apparato cardiovascolare, ematologico e degli elettroliti.

Nelle situazioni di emergenza che richiedono un trattamento immediato prima di indirizzare il paziente in ospedale, è necessario tener conto dei sintomi di ipovolemia.

La terlipressina non ha effetti sul sanguinamento arterioso.

Per evitare necrosi locale nel sito di iniezione, l'iniezione deve essere somministrata per via endovenosa.

Necrosi cutanea

Nella fase di commercializzazione sono stati segnalati diversi casi di ischemia e necrosi cutanee non correlati al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti affetti da ipertensione venosa periferica o in pazienti obesi la tendenza a sviluppare questa reazione sembra maggiore. Pertanto, è necessario prestare la massima cautela quando si somministra la terlipressina a questi pazienti.

Torsioni di punta

Durante le sperimentazioni cliniche e nella fase di commercializzazione sono stati segnalati molti casi di allungamento dell'intervallo QT e aritmie ventricolari, comprese "Torsioni di punta" (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei casi, i pazienti presentavano fattori predisponenti quali prolungamento basale dell'intervallo QT, anomalie elettrolitiche (ipopotassiemia e ipomagnesiemia) o assunzione di farmaci con effetto concomitante sul prolungamento del QT. Pertanto, è necessario prestare la massima cautela nell'uso di terlipressina in pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT, anomalie elettrolitiche, assunzione di farmaci concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT, come antiaritmici di classe IA e III, eritromicina, alcuni antistaminici e antidepressivi triciclici o farmaci che possono provocare ipopotassiemia o ipomagnesiemia (ad es. alcuni diuretici) (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni particolari

È necessario usare particolare cautela nel trattamento di bambini, adolescenti e anziani poiché l'esperienza è limitata e non vi sono dati sulle raccomandazioni posologiche per queste categorie di pazienti speciali.

Dopo ricostituzione con il solvente abbinato, questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio ogni 5 ml, ossia è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La terlipressina aumenta l'effetto ipotensivo dei β -bloccanti non selettivi sulla vena porta. La riduzione della frequenza del battito cardiaco e della gittata cardiaca indotta dal trattamento può essere attribuita all'inibizione dell'attività riflessogena del cuore attraverso il nervo vago conseguente all'aumento della pressione arteriosa. Il trattamento concomitante con farmaci dal noto effetto bradicardico (ad es. propofol, sufentanil) può provocare bradicardia grave.

La terlipressina può provocare l'insorgenza di aritmie ventricolari, comprese "Torsioni di punta" (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Pertanto, è necessario prestare la massima cautela nell'uso di terlipressina in pazienti con farmaci concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT, come antiaritmici di classe IA e III, eritromicina, alcuni antistaminici e antidepressivi triciclici o farmaci che possono provocare ipopotassiemia o ipomagnesiemia (ad es. alcuni diuretici).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di terlipressina non è raccomandato durante la gravidanza perché è stato dimostrato che provoca contrazioni uterine, aumenta la pressione endouterina nei primi mesi di gravidanza e può ridurre il flusso ematico uterino. La terlipressina può avere effetti farmacologici dannosi sulla gravidanza e sul feto. Dopo il trattamento con terlipressina, nei conigli sono stati evidenziati casi di aborto spontaneo e malformazioni (vedere paragrafo 5.3).

Variquel deve pertanto essere usato solo per un'indicazione di vitale importanza in base alla valutazione del singolo caso, in particolare nel primo trimestre quando il sanguinamento non può essere controllato con la terapia endoscopica.

Allattamento

Non è noto se la terlipressina viene escreta nel latte materno. L'escrezione di terlipressina nel latte non è stata studiata negli animali. Non è possibile escludere rischi per il bambino in allattamento. La decisione di

proseguire/interrompere l'allattamento o di continuare/sospendere la terapia con terlipressina deve essere presa tenendo conto dei benefici dell'allattamento per il bambino e dei benefici della terlipressina per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il trattamento delle emorragie da varici esofagee con Variquel (1 mg e più per via endovenosa) può essere accompagnato dalle reazioni avverse riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Reazioni avverse riferite in seguito al trattamento delle emorragie da varici esofagee con terlipressina

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa (termine preferito)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	iponatremia in assenza di controllo dei liquidi
molto raro ($< 1/10.000$)	iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	
comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	cefalea
non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	insorgenza di un episodio convulsivo
molto raro ($< 1/10.000$)	ictus
Patologie cardiache	
comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	aritmia ventricolare e sopraventricolare, bradicardia, segni di ischemia all'ECG
non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	angina pectoris, aumento dell'ipertensione acuta, in particolare in pazienti già affetti da ipertensione (con generale tendenza a diminuire spontaneamente), fibrillazione atriale, extrasistoli ventricolari, tachicardia, dolore toracico, infarto miocardico, sovraccarico di liquidi con edema polmonare, insufficienza cardiaca, torsioni di punta
molto raro ($< 1/10.000$)	ischemia miocardica
Patologie vascolari	
comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	ipertensione, ipotensione, ischemia periferica, vasocostrizione periferica, pallore del viso
non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	ischemia intestinale, cianosi periferica, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	dolore toracico, broncospasmo, sofferenza respiratoria, insufficienza respiratoria
raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	dispnea
Patologie gastrointestinali	
comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	crampi addominali transitori, diarrea transitoria
non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	nausea transitoria, vomito transitorio
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	pallore
non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	Linfangite, necrosi della cute non correlata alla sede di somministrazione

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	crampi addominali (nelle donne)
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	
non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	ipertono dell'utero, ischemia dell'utero
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	contrazioni uterine, riduzione del flusso sanguigno uterino
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	necrosi in sede di iniezione

Durante le sperimentazioni cliniche e nella fase post-marketing e sono stati segnalati molti casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmie ventricolari, comprese "Torsioni di punta" (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Nella fase post-marketing sono stati segnalati diversi casi di ischemia e necrosi cutanea non correlati al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

La dose consigliata non deve mai essere superata, poiché il rischio di effetti avversi gravi di natura circolatoria è dipendente dal dosaggio.

Una crisi ipertensiva acuta, in particolare in pazienti con ipertensione riconosciuta, può essere controllata con un alfa-bloccante di tipo vasodilatatorio, ad es. 150 microgrammi di clonidina per via endovenosa. La bradicardia che richiede un intervento terapeutico deve essere trattata con atropina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni ormonali sistemiche, ormoni della neuroipofisi (lobo posteriore), vasopressina e analoghi

Codice ATC: H01BA04

La terlipressina inibisce l'ipertensione portale riducendo al tempo stesso la circolazione ematica nei vasi portali. La terlipressina contrae la muscolatura liscia dell'esofago, comprimendo di conseguenza le varici esofagee.

Il preormone inattivo della terlipressina rilascia lentamente lisina-vasopressina bioattiva. L'eliminazione metabolica è contemporanea, entro un periodo di 4-6 ore. Pertanto, le concentrazioni si mantengono costantemente al di sopra della dose efficace minima e al di sotto delle concentrazioni tossiche.

Gli effetti specifici della terlipressina sono valutati come segue:

Apparato gastrointestinale

La terlipressina aumenta il tono delle cellule muscolari lisce vascolari ed extravascolari. L'aumento di resistenza vascolare arteriosa comporta la riduzione dell'ipovolemia splancnica. La riduzione dell'afflusso di sangue arterioso comporta la diminuzione della pressione nella circolazione portale. Allo stesso tempo, i muscoli intestinali si contraggono, aumentando la motilità intestinale. Anche la parete muscolare dell'esofago si contrae determinando la chiusura delle varici indotte sperimentalmente.

Reni

La terlipressina ha solo il 3% dell'effetto antidiuretico della vasopressina endogena. Questa attività residua non ha alcuna importanza clinica. La circolazione ematica renale non subisce effetti importanti in condizioni di normovolemia. Tuttavia, in condizioni di ipovolemia la circolazione ematica renale risulta aumentata.

Pressione arteriosa

La terlipressina induce un lento effetto emodinamico della durata di 2-4 ore. Si registrano lievi aumenti della pressione arteriosa sistolica e diastolica. In pazienti affetti da ipertensione renale e sclerosi generalizzata dei vasi sanguigni è stato osservato un aumento più intenso della pressione arteriosa.

Cuore

Nessuno studio ha segnalato effetti cardiotossici, nemmeno con dosaggio massimo di terlipressina. Gli effetti sul cuore, quali bradicardia, aritmia, insufficienza coronarica, sono probabilmente causati dalle azioni vasocostrittrici dirette o indirette della terlipressina.

Utero

La terlipressina provoca una diminuzione significativa del flusso ematico endometriale e miometriale.

Cute

L'effetto vasocostrittore della terlipressina provoca una diminuzione significativa della circolazione ematica cutanea. Tutti gli studi hanno riportato segni di evidente pallore sul volto e sul corpo.

In conclusione, le principali proprietà farmacologiche della terlipressina sono gli effetti emodinamici e gli effetti sulla muscolatura liscia. L'effetto di centralizzazione del sistema circolatorio in condizioni di ipovolemia è un effetto collaterale desiderato nei pazienti con varici esofagee sanguinanti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'iniezione del bolo endovenoso, l'eliminazione di terlipressina segue la cinetica di secondo ordine. L'emivita plasmatica è stata calcolata in 8-12 minuti durante la fase di distribuzione (0-40 minuti) e 50-80 minuti durante la fase di eliminazione (40-180 minuti). Il rilascio di lisina-vasopressina viene mantenuto per almeno 180 minuti. A causa del distacco dei residui di glicina della terlipressina, la lisina-vasopressina viene rilasciata lentamente e raggiunge le concentrazioni massime a distanza di 120 minuti. L'urina contiene solo l'1% della terlipressina iniettata, percentuale che indica il metabolismo quasi completo da parte dell'endopeptidasi e dell'esopeptidasi del fegato e dei reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità a dose singola, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Alle dosi utilizzate per l'uomo, gli unici effetti osservati negli animali sono stati quelli attribuiti all'attività farmacologica della terlipressina.

Le reazioni avverse osservate negli studi condotti sugli animali con possibile rilevanza clinica sono le seguenti:

A causa dell'effetto farmacologico sui muscoli lisci Variquel può provocare l'aborto nel primo trimestre di gravidanza.

Uno studio embriofetale nei ratti ha dimostrato l'assenza di effetti avversi della terlipressina. Nei conigli si sono verificati aborti, probabilmente correlati alla tossicità materna ed erano presenti anomalie di ossificazione in un numero ridotto di feti e un unico caso isolato di palatoschisi.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con terlipressina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni flaconcino di polvere contiene:

mannitolo

acido acetico (per gli aggiustamenti del pH)

Ogni fiala di solvente contiene:

sodio cloruro

acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nella sezione 6.6.

6.3 Periodo di validità

Confezione integra: 2 anni.

Dopo ricostituzione con fiala di solvente: usare immediatamente.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Per la conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere:

incoloro, flaconcini in vetro di tipo I, chiusi con tappo in gomma bromobutilica e sigillati con cappuccio flip-off in alluminio.

Ogni flaconcino contiene 11 mg di polvere.

Solvente:

incoloro, fiale in vetro di tipo I, sigillate per fusione.

Ogni fiala contiene 5 ml di solvente.

Confezioni:

1 flaconcino di polvere e 1 fiala di solvente

5 flaconcini di polvere e 5 fiale di solvente

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituire la polvere solo nel solvente fornito.

Preparazione dell'iniezione

L'intero contenuto della fiala di solvente deve essere aggiunto lentamente al flaconcino di polvere e agitato delicatamente fino a quando la polvere si è completamente dissolta. La polvere deve disciogliersi entro 10 secondi. Si ottiene una soluzione trasparente e incolore.

È possibile un'ulteriore diluizione a 10 ml con una soluzione iniettabile di sodio cloruro sterile 9 mg/ml (0,9%).

Monouso. Smaltire la soluzione inutilizzata.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente la soluzione e controllare se sono presenti particelle e variazioni di colore.

Non utilizzare Variquel se si nota:

- che la polvere non si dissolve nel solvente;
- che la soluzione cambia colore dopo il dissolvimento della polvere.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alliance Pharmaceuticals Limited,
Avonbridge House, 2 Bath Road,
Chippenham, Wiltshire,
SN15 2BB, Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"1 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flaconcino da 1 mg polvere + 1 fiala da 5 ml solvente
AIC n. 039246018

"1 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile" 5 flaconcini da 1 mg polvere + 5 fiale da 5 ml solvente
AIC n. 039246020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO