

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Terlipressina SUN 0,1 mg/ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene 1 mg di terlipressina acetato in 8,5 ml di soluzione iniettabile, equivalente a 0,85 mg di terlipressina.

Ogni ml contiene 0,12 mg di terlipressina acetato, equivalente a 0,1 mg di terlipressina.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Sodio

Una fiala contiene 1,142 mmol (26,272 mg) di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione chiara incolore, con pH compreso tra 3,7 e 4,2; osmolarità compresa tra 290 e 360 mOsm/kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terlipressina è indicata per il trattamento delle varici esofagee emorragiche.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di terlipressina è indicata nel trattamento di emergenza delle varici esofagee emorragiche in fase acuta in attesa della terapia endoscopica. Successivamente la terlipressina viene somministrata per il trattamento delle varici esofagee di norma come terapia adiuvante all'emostasi endoscopica.

#### Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 1-2 mg di terlipressina acetato<sup>#</sup>(equivalente a 8,5-17 ml di soluzione), somministrata per iniezione intravenosa per un periodo di tempo.

Sulla base del peso corporeo del paziente, la dose può essere aggiustata nel modo seguente:

- peso inferiore a 50 kg: 1 mg di terlipressina acetato (8,5 ml)
- peso incluso tra 50 kg e 70 kg: 1,5 mg di terlipressina acetato (12,75 ml)
- peso superiore a 70 kg: 2 mg di terlipressina acetato (17 ml)

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

---

<sup>#</sup> 1-2 mg di terlipressina acetato corrispondenti a 0,85-1,7 mg di terlipressina

La dose massima giornaliera di Terlipressina SUN è approssimativamente pari a 120 µg di terlipressina acetato per kg di peso corporeo.

La terapia deve essere limitata a 2-3 giorni a seconda del decorso della malattia.

#### Anziani

Terlipressina deve essere usata con cautela nei pazienti di età superiore a 70 anni (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

L'uso di terlipressina non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa dell'insufficiente esperienza sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 4.4).

#### Insufficienza renale

Terlipressina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza renale cronica (vedere paragrafo 4.4).

#### Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

### **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**

Nei seguenti casi, terlipressina deve essere usata solo con cautela e sotto la stretta sorveglianza del paziente:

- shock settico
- asma bronchiale, insufficienza respiratoria
- ipertensione non controllata
- malattie vascolari cerebrali o periferiche
- aritmie cardiache
- sindrome coronarica acuta, insufficienza coronarica o precedente infarto del miocardio
- insufficienza renale cronica
- pazienti anziani di età > 70 anni, in quanto l'esperienza è limitata in questo gruppo di pazienti
- gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Anche i pazienti ipovolemici reagiscono spesso con un aumento della vasocostrizione e con reazioni cardiache atipiche.

A causa del debole effetto antidiuretico di terlipressina (solo il 3% dell'effetto antidiuretico della vasopressina nativa), i pazienti con precedenti alterazioni del metabolismo elettrolitico devono essere monitorati in modo particolare per una possibile iponatriemia e ipocaliemia.

In principio, l'uso del prodotto deve essere limitato ai casi in cui è disponibile la supervisione dello specialista in unità dotate di attrezzature per il monitoraggio regolare del sistema cardiovascolare, ematologico e degli elettroliti.

In situazioni di emergenza che richiedono un trattamento immediato prima del ricovero del paziente in ospedale è necessario prendere in considerazione i sintomi di ipovolemia.

Terlipressina non ha alcun effetto sul sanguinamento arterioso.

Al fine di evitare necrosi locale al sito di iniezione, l'iniezione dovrà essere praticata per via endovenosa.

### Necrosi cutanea

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati diversi casi di ischemia cutanea e necrosi, non correlati al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con ipertensione venosa periferica o obesità patologica sembrano avere una maggior tendenza a questa reazione. Di conseguenza, prestare estrema cautela nella somministrazione di terlipressina a questi pazienti.

### Torsione di punta

Nel corso di studi clinici e nell'esperienza successiva alla commercializzazione, sono stati riportati diversi casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, compresa "Torsione di punta" (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei casi, i pazienti presentavano fattori predisponenti, quali un prolungamento basale dell'intervallo QT, anomalie elettrolitiche (ipocaliemia, ipomagnesiemia) o un trattamento con medicinali aventi un effetto concomitante sul prolungamento del QT. Di conseguenza è necessario prestare particolare cautela nell'uso di terlipressina nei pazienti con storia di prolungamento dell'intervallo QT, anomalie elettrolitiche e trattamento concomitante con medicinali che possono prolungare l'intervallo QT, quali gli antiaritmici di classe IA e III, eritromicina, alcuni antistaminici e antidepressivi triciclici oppure medicinali che possono provocare ipocaliemia o ipomagnesiemia (ad esempio alcuni diuretici) (vedere paragrafo 4.5).

Si deve prestare particolare attenzione al trattamento dei bambini, adolescenti e anziani, in quanto l'esperienza in questi gruppi speciali di pazienti è limitata e non sono disponibili raccomandazioni sul dosaggio.

Ogni dose singola massima di questo medicinale contiene 15,7 mmol (ovvero 361 mg) di sodio. Tenere in considerazione questo dato nei pazienti che assumono una dieta con apporto controllato di sodio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Terlipressina aumenta l'effetto ipotensivo dei  $\beta$ -bloccanti non selettivi sulla vena porta. La riduzione della frequenza e della gittata cardiaca provocata dal trattamento può essere attribuita all'inibizione dell'attività riflessogena del cuore attraverso il nervo vago, quale risultato dell'aumentata pressione sanguigna. Il trattamento concomitante con farmaci noti per indurre bradicardia (ad esempio propofol, sufentanil) può provocare grave bradicardia.

Terlipressina può scatenare aritmie ventricolari, tra cui "Torsione di punta" (vedere paragrafo 4.4 e 4.8). Di conseguenza, prestare estrema cautela nella somministrazione di terlipressina ai pazienti sottoposti a trattamento concomitante con medicinali che possono prolungare l'intervallo QT, Come gli antiaritmici di classe IA e III, eritromicina, alcuni antistaminici e antidepressivi triciclici ovvero con medicinali che possono provocare ipocaliemia o ipomagnesiemia (ad esempio alcuni diuretici).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

L'uso di terlipressina non è raccomandato in gravidanza, in quanto è stato dimostrato provocare contrazioni uterine ed un aumento della pressione endouterina nelle prime fasi della gravidanza e può determinare la riduzione del flusso sanguigno uterino. Terlipressina può avere effetti dannosi sulla gravidanza e sul feto. Nei conigli trattati con terlipressina sono stati osservati aborto spontaneo e malformazioni (vedere paragrafo 5.3).

Terlipressina deve quindi essere usata solo come indicazione vitale in base a decisioni relative al singolo caso, soprattutto durante il primo trimestre di gravidanza, quando un sanguinamento non può essere controllato mediante terapia endoscopia.

### Allattamento

Non è noto se terlipressina viene secreta nel latte umano. La secrezione di terlipressina nel latte non è stata studiata negli animali. Non è possibile escludere un rischio per il lattante. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno durante la terapia con terlipressina deve basarsi sulla

valutazione del beneficio derivante al lattante dall'allattamento al seno e del beneficio che la madre trae dal trattamento con terlipressina.

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sulle seguenti frequenze:

molto comune  $\geq 1/10$

comune da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

non comune da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

raro da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

molto raro  $< 1/10.000$

frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Il trattamento con terlipressina delle varici esofagee emorragiche (1 mg endovena e dosi superiori) può essere accompagnato dalle seguenti reazioni avverse:

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: iponatriemia in assenza di controllo dei liquidi

Molto raro: iperglicemia

##### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Non comune: scatenare disordini convulsivi

Molto raro: ictus

##### Patologie cardiache

Comune: aritmia ventricolare e sopra-ventricolare, bradicardia, segni di ischemia nell'ECG

Non comune: angina pectoris, incremento acuto dell'ipertensione, soprattutto nei pazienti già affetti da ipertensione (generalmente si riduce spontaneamente), fibrillazione atriale, extrasistoli ventricolari, tachicardia, dolore toracico, infarto del miocardio, sovraccarico di liquidi con edema polmonare, insufficienza cardiaca, torsione di punta

Molto raro: ischemia del miocardio

##### Patologie vascolari

Comune: ipertensione, ipotensione, ischemia periferica, vasocostrizione periferica, pallore del volto

Non comune: ischemia intestinale, cianosi periferica, vampate

##### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dolore al torace, broncospasmo, sofferenza respiratoria, insufficienza respiratoria

Raro: dispnea

##### Patologie gastrointestinali

Comune: crampi addominali transitori, diarrea transitoria

Non comune: nausea transitoria, vomito transitorio

##### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: pallore

Non comune: linfangite, necrosi cutanea non correlata al sito di somministrazione

##### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: crampi addominali (nelle donne)

#### Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali

Non comune: ipertono dell'utero, ischemia dell'utero

Frequenza

non nota: contrazioni uterine, ridotto flusso ematico uterino

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: necrosi cutanea locale.

Nel corso di studi clinici e durante l'esperienza successiva alla commercializzazione sono stati riportati alcuni casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa " Torsione di punta" (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Durante l'esperienza successiva alla commercializzazione sono stati riportati alcuni casi di ischemia cutanea e necrosi, 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 Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non superare mai la dose raccomandata, in quanto il rischio di gravi effetti indesiderati a carico del sistema circolatorio è dose dipendente.

Una crisi ipertensiva acuta, soprattutto nei pazienti con ipertensione riconosciuta, può essere controllata con un vasodilatatore  $\alpha$ -bloccante, ad esempio con 150 microgrammi di clonidina per via endovenosa.

La bradicardia che richiede trattamento deve essere curata con atropina.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Preparati ormonali sistemici, ormoni del lobo pituitario posteriore, vasopressina e analoghi, codice ATC: H01BA04.

La terlipressina inibisce l'ipertensione portale con una riduzione simultanea della circolazione sanguigna nei vasi portali. La terlipressina contrae il muscolo esofageo liscio con una compressione consecutiva delle varici esofagee.

Il pre-ormone inattivo terlipressina rilascia lentamente la lisinavasopressina bioattiva.

L'eliminazione metabolica avviene contemporaneamente ed entro 4-6 ore. Di conseguenza, le concentrazioni restano continuamente al disopra della dose efficace e al disotto delle concentrazioni tossiche.

Gli effetti specifici della terlipressina sono valutati nel modo seguente:

#### Apparato gastrointestinale

La terlipressina aumenta il tono delle cellule vascolari ed extravascolari del muscolo liscio.

L'aumento della resistenza vascolare arteriosa induce una riduzione dell'ipervolemia splancnica. La riduzione dell'apporto di sangue arterioso induce una riduzione della pressione nella circolazione portale. I muscoli intestinali si contraggono contemporaneamente, aumentando la motilità intestinale. Anche la parete muscolare dell'esofago si contrae inducendo una chiusura delle varici indotte in modo sperimentale.

### Reni

La terlipressina possiede solo il 3% dell'effetto antidiuretico della vasopressina nativa. Questa attività residua non ha significanza clinica. La circolazione sanguigna renale non subisce effetti significativi in condizioni di normovolemia. La circolazione sanguigna renale aumenta, tuttavia, in condizioni di ipovolemia.

### Pressione sanguigna

La terlipressina induce un lieve effetto emodinamico che dura 2-4 ore. Si ha un modesto aumento della pressione sistolica e diastolica. Un più intenso aumento della pressione sanguigna è stato osservato in pazienti con ipertensione renale e sclerosi generale dei vasi sanguigni.

### Cuore

Tutti gli studi hanno riferito l'assenza di effetti cardiotossici, anche alla dose massima di terlipressina. Effetti sul cuore, quali bradicardia, aritmie, insufficienza coronarica, si hanno probabilmente di riflesso ovvero a seguito dell'azione costrittiva vascolare diretta della terlipressina.

### Utero

La terlipressina riduce in modo significativo il flusso ematico miometriale ed endomettrico.

### Cute

L'effetto vasoconstrictore della terlipressina provoca una riduzione significativa della circolazione sanguigna della pelle. Tutti gli studi hanno riportato evidente pallore del viso e del corpo.

In conclusione, le principali proprietà farmacologiche della terlipressina sono rappresentate dai suoi effetti emodinamici e dai suoi effetti sulla muscolatura liscia. L'effetto di centralizzazione in condizioni di ipovolemia è un effetto collaterale auspicato nei pazienti con varici esofagee emorragiche.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo iniezione endovenosa in bolo, l'eliminazione della terlipressina segue la cinetica di secondo ordine. La durata dell'emivita plasmatica è stata calcolata in 8-12 minuti durante la fase di distribuzione (0-40 minuti) ed in 50-80 minuti durante la fase di eliminazione (40-180 minuti). La lisina-vasopressina viene rilasciata per almeno 180 minuti. A causa della scissione dei gruppi glicilici dalla terlipressina, la lisina-vasopressina viene rilasciata lentamente e raggiunge le concentrazioni massime dopo 120 minuti. Le urine contengono solo l'1% della dose di terlipressina iniettata e ciò indica il metabolismo quasi completo per endo- ed esopeptidasi del fegato e dei reni.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano alcun pericolo per l'uomo in base agli studi convenzionali di tossicità dopo dose singola e ripetuta e di genotossicità. A dosi rilevanti per l'uomo, gli unici effetti osservati negli animali sono stati quelli attribuiti all'attività farmacologica della terlipressina.

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

A causa dell'effetto farmacologico sulla muscolatura liscia, terlipressina può indurre aborto nel primo trimestre di gravidanza.

Uno studio embriofetale nei ratti non ha dimostrato alcun effetto avverso della terlipressina. Nei conigli si sono verificati dei casi di aborto, probabilmente correlati a tossicità materna; si sono avute anomalie nell'ossificazione in un basso numero di feti ed un caso isolato di palatoschisi.

Con terlipressina non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato triidrato  
Sodio cloruro  
Acido acetico glaciale (per l'aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2-8°C).

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Terlipressina SUN è confezionata in fiala da 10 ml, in vetro chiaro tipo I trattato OPC ("one point cut", a taglio in un punto) con fascia verde punteggiata in blu.

Confezioni: 5 x 8.5ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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**

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

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

AIC N. 042446017 "0,1 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 8,5 ML

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01 Luglio 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**