

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Terlipressina Dr. Reddy's 1 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSITIONE COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Eccipiente con effetti noti: Sodio.

Ogni fiala contiene 1,33 mmol (30,6 mg) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento delle emorragie digestive causate da rottura di varici esofago-gastriche.
- Trattamento di emergenza della sindrome epatorenale di tipo 1, definita in accordo al criterio dell'International Club of Ascites (ICA).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti:

Emorragie digestive da rottura di varici esofago-gastriche

La dose raccomandata è di un'iniezione endovenosa in bolo di Terlipressina Dr. Reddy's ogni 4 ore, a seconda del peso corporeo del paziente, la dose può essere regolata come segue:

- peso inferiore a 50 kg: 1 mg (1 fiala da 8,5 ml)
- peso da 50 kg a 70 kg: 1,5 mg (1,5 fiale da 8,5 ml)
- peso superiore a 70 kg: 2 mg (2 fiale da 8,5 ml).

Il trattamento deve essere continuato per 24 ore consecutive fino al controllo dell'emorragia o per un massimo di 48 ore. Dopo l'iniezione iniziale, le seguenti dosi possono essere ridotte a 1 mg (1 fiala) per via endovenosa ogni 4 ore, se necessario, a causa dell'insorgenza di effetti collaterali.

Sindrome epatorenale

Si raccomanda di iniziare il trattamento con 1 mg (1 fiala) di terlipressina ogni 6 ore per almeno 3 giorni. Se dopo 3 giorni di trattamento la riduzione della creatinina sierica è inferiore al 30% rispetto al livello basale, deve essere valutato il raddoppiamento della dose a 2 mg (2 fiale) ogni 6 ore.

La terapia con terlipressina deve essere interrotta se non vi è alcuna risposta al trattamento (definita come una diminuzione della creatinina sierica inferiore al 30% al giorno 7 dal valore basale) o in pazienti con risposta completa (valori di creatinina sierica inferiore a 1,5 mg/dl per almeno due giorni consecutivi).

Nei pazienti con risposta incompleta (diminuzione della creatinina sierica di almeno il 30% rispetto al basale, ma senza raggiungere un valore inferiore a 1,5 mg/dl al giorno 7), il trattamento con terlipressina può essere mantenuto fino a un massimo di 14 giorni.

In caso di recidiva della sindrome epatorenale dopo una risposta completa, il trattamento con terlipressina può essere effettuato di nuovo secondo criterio medico.

Nella maggior parte degli studi clinici che supportano l'uso di terlipressina per il trattamento della sindrome epatorenale, è stata somministrata contemporaneamente albumina umana alla dose di 1 g/kg per peso corporeo il primo giorno e poi alla dose di 20 - 40 g/die.

La durata abituale del trattamento per la sindrome epatorenale è di 7 giorni, e la durata massima è di 14 giorni.

Anziani

Terlipressina Dr. Reddy's. deve essere usato con cautela nei pazienti di oltre 70 anni (vedere paragrafo 4.4) con malattia cardiovascolare in atto o in anamnesi.

Popolazione pediatrica

Particolare cautela deve essere esercitata nel trattamento dei bambini, dato che l'esperienza in questo gruppo è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Terlipressina Dr. Reddy's deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale cronica (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per evitare necrosi locale a causa del rilascio di prodotto sulla cute, la somministrazione deve essere effettuata esclusivamente per via endovenosa.

Terlipressina deve essere usata con cautela per il trattamento dei pazienti con ipertensione, aritmie, malattie vascolari cerebrali, coronariche o periferiche, insufficienza cardiaca, insufficienza renale cronica, asma o deficit respiratori e nei pazienti di età superiore ai 70 anni. Terlipressina non deve essere somministrata nei pazienti con shock settico con bassa gittata cardiaca. L'uso di terlipressina deve limitarsi alla supervisione di uno specialista in unità con strutture per il monitoraggio regolare della funzione cardiovascolare, dei parametri ematologici e dei livelli di elettroliti nel sangue.

Bambini e anziani: Particolare cautela deve essere esercitata nel trattamento dei bambini e dei pazienti anziani, dato che l'esperienza in questi gruppi è limitata.

Non ci sono dati disponibili riguardanti raccomandazioni di dosaggio in queste categorie particolari di pazienti.

Nel caso di trattamento della sindrome epatorenale (HRS), devono essere escluse altre cause di insufficienza renale acuta, e che l'insufficienza renale non risponde ad una adeguata reintegrazione di liquidi o all'interruzione del trattamento diuretico, se presente.

Eventi cardiovascolari

I pazienti con sindrome epatorenale (HRS) trattati con terlipressina hanno avuto un rischio maggiore di soffrire di eventi avversi cardiovascolari, come ischemia miocardica, aritmia, ischemia intestinale o sovraccarico circolatorio (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, particolare attenzione deve essere esercitata nell'uso di terlipressina in pazienti con un'anamnesi di malattia cardiaca o ischemia intestinale. I pazienti che ricevono il trattamento con terlipressina per la remissione della HRS devono essere attentamente monitorati per rilevare i primi segni di insorgenza di ischemia o insufficienza cardiaca, aritmie e ischemia intestinale. Inoltre, dal momento che la maggior parte dei pazienti affetti da HRS saranno trattati contemporaneamente con albumina, questi devono essere strettamente monitorati per rilevare al più presto possibili segni di sovraccarico circolatorio.

Torsione di punta

Durante gli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati molti casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmie ventricolari tra cui "torsione di punta" (vedere paragrafo 4.8).

Nella maggior parte dei casi, i pazienti avevano fattori di predisposizione come il prolungamento basale dell'intervallo QT, alterazioni elettrolitiche (ipopotassiemia, ipomagnesiemia) o farmaci con effetto concomitante sul prolungamento del QT. Pertanto, estrema cautela deve essere esercitata nell'uso di terlipressina in pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT, anomalie elettrolitiche, utilizzo contemporaneo di farmaci che possono prolungare l'intervallo QT, come gli antiaritmici di classe IA e III, eritromicina, alcuni antistaminici e antidepressivi triciclici o farmaci che possono causare ipopotassiemia o ipomagnesiemia (ad esempio, alcuni diuretici) (vedere paragrafo 4.5).

Necrosi cutanea

Durante l'esperienza post-marketing sono stati riportati diversi casi di ischemia e necrosi cutanea non correlati al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con ipertensione venosa periferica o obesità patologica sembrano avere una maggiore tendenza a questa reazione. Pertanto, estrema cautela deve essere esercitata quando si somministra terlipressina in questi pazienti.

Questo medicinale contiene 1,33 mmol (30,6 mg) di sodio per ogni fiala da 8,5 ml. Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'effetto ipotensivo dei farmaci beta-bloccanti non-selettivi sulla vena porta è aumentato dall'uso contemporaneo di terlipressina.

Una riduzione della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca può essere attribuita alla inibizione riflessa dell'attività cardiaca attraverso il nervo vago a causa della pressione sanguigna elevata. Il trattamento concomitante con medicinali con un effetto bradicardico noto (ad esempio propofol, sufentanil) può produrre bradicardia acuta.

Terlipressina può causare aritmie ventricolari tra cui "torsione di punta" (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Pertanto, deve essere esercitata estrema cautela nell'uso di terlipressina in pazienti che utilizzano contemporaneamente farmaci che possono prolungare l'intervallo QT, come gli antiaritmici di classe IA e III, eritromicina, alcuni antistaminici e antidepressivi triciclici o farmaci che possono causare ipopotassiemia o ipomagnesiemia (ad esempio, alcuni diuretici).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Il trattamento con Terlipressina Dr. Reddy's durante la gravidanza è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Terlipressina ha dimostrato di causare contrazioni uterine, maggiore pressione intrauterina e diminuzione del flusso di sangue uterino. Terlipressina Dr. Reddy's ha effetti dannosi sulla gravidanza e sul feto.

Nei conigli dopo trattamento con terlipressina sono stati dimostrati aborto spontaneo e malformazioni nei feti.

Non ci sono informazioni sufficienti su come terlipressina venga escreto nel latte materno. Terlipressina Dr. Reddy's non può essere utilizzato nelle donne che allattano al seno.

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

Non sono stati effettuati studi degli effetti 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: $\geq 1/100$, $<1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$, $<1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$

Molto raro: $<1/10.000$

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati negli studi clinici (frequenza 1-10%) sono pallore, aumento della pressione sanguigna, dolore addominale, nausea, diarrea e mal di testa e sono dovuti agli effetti vasocostrittori del farmaco.

L'effetto antidiuretico di questo farmaco può causare iponatriemia a meno che il bilancio idrico sia controllato.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iponatriemia (in caso di mancato monitoraggio dello stato di idratazione)		
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa			
Patologie cardiache	Bradycardia	Fibrillazione atriale Extrasistoli ventricolari Tachicardia Dolore toracico Infarto del miocardio Ritenzione di liquidi con edema polmonare		Torsione di punta Scompenso cardiaco
Patologie vascolari	Vasocostrizione periferica Ischemia periferica Pallore Ipertensione	Ischemia intestinale Cianosi periferica Vampate di calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Distress respiratorio Insufficienza respiratoria	Dispnea	
Patologie gastrointestinali	Crampi addominali transitori Diarrea transitoria	Nausea transitoria Vomito transitorio		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Necrosi cutanea
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				Contrazioni uterine, Riduzione del flusso ematico dell'utero
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Necrosi nel sito di iniezione		

Durante gli studi clinici, i pazienti con HRS trattati con terlipressina hanno avuto un rischio maggiore di soffrire di eventi avversi cardiovascolari, come l'ischemia miocardica, aritmia, ischemia intestinale o sovraccarico circolatorio (vedere paragrafo 4.4).

Durante gli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati molti casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmie ventricolari tra cui "torsione di punta" (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Durante l'esperienza 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

La dose raccomandata non deve in ogni caso essere superata, in quanto il rischio di gravi effetti indesiderati a carico del sistema circolatorio è dose-dipendente.

Una crisi ipertensiva acuta, specialmente in pazienti con ipertensione riconosciuta, può essere controllata con un vasodilatatore alfa-bloccante, ad esempio 150 microgrammi di clonidina per via endovenosa.

L'insorgenza di bradicardia che richieda trattamento deve essere trattata con atropina

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vasopressina ed analoghi, Codice ATC: H01BA04

Dopo iniezione, terlipressina ha un caratteristico effetto iniziale, e poi viene convertita in lisinvasopressina per clivaggio enzimatico dei residui di glicina.

Dosi di 1 e 2 mg di terlipressina sono considerate efficaci nel ridurre la pressione portale producendo una vasocostrizione sostenuta nel tempo.

L'abbassamento della pressione portale e il flusso di sangue nella vena azygos, che stabilisce una comunicazione con due vene cave, si mantiene gradualmente.

L'effetto della dose bassa inizia a scomparire dopo tre ore, mentre i dati emodinamici mostrano che la dose da 2 mg è più efficace di quella da 1mg in quanto produce un effetto più affidabile entro 4 ore di trattamento.

L'effetto terapeutico di terlipressina per la cura della sindrome epatorenale sembra essere mediata dalla vasocostrizione splancnica, che aumenta il volume del plasma circolante e la perfusione renale in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico per via endovenosa può essere descritto utilizzando un modello a due compartimenti. E' stato riscontrato che l'emivita di eliminazione è di circa 40 minuti, la clearance metabolica è di circa 9 (ml/kg) x min e il volume di distribuzione approssimativo è di 0,5 L/kg.

Le concentrazioni stimate di lisina-vasopressina appaiono inizialmente nel plasma 30 minuti dopo la somministrazione del farmaco raggiungendo un picco di concentrazione tra 60 e 120 minuti.

A causa del 100% di cross-reattività, non esistono metodi RIA disponibili per distinguere terlipressina da lisina-vasopressina

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta hanno dimostrato che la DL₅₀ per via endovenosa in topi e ratti ha un intervallo di 100-150 mg/kg. Terlipressina somministrata per via endovenosa a ratti e cani a dosi maggiori di 2 x 0,2 e 2 x 0,8 mg/kg/die per 4 settimane ha evidenziato variazioni attribuibili all'azione farmacologica e soprattutto vasocostrittrice del farmaco. La reversibilità è stata osservata 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento ad eccezione di un aumento dell'azoto ureico nel sangue che è stato solo parzialmente reversibile nei ratti maschi durante la quarta settimana del periodo di osservazione.

È stato dimostrato da una serie di quattro studi a breve termine che la terlipressina non presenta alcuna attività mutagena. Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido acetico glaciale
Sodio acetato triidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

- Soluzioni alcaline
- Soluzioni di zuccheri riducenti

6.3 Periodo di validità

12 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Terlipressina Dr. Reddy's è confezionata in fiale da 10 ml di tipo I in vetro trasparente contenenti 8,5 ml di soluzione con 1 mg di terlipressina acetato.

Il medicinale è confezionato in una scatola con 5 fiale con 8,5 ml di soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per iniezione endovenosa.

Una volta aperto il medicinale deve essere usato immediatamente.

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

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd.
6 Riverview Road
Beverley, East Yorkshire
HU17 0LD
Regno Unito

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

044952012 - "1 mg/8,5 ml soluzione iniettabile " 5 fiale in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco