

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glipressina 1 mg/ 8,5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 8,5 ml contiene:

principio attivo: terlipressina acetato equivalente a terlipressina 0,85 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Emorragie da varici esofagee. Prevenzione delle emorragie da sclerotizzazione intravaricosa esofagea. Trattamento della sindrome epatorenale in pazienti con cirrosi epatica, in associazione alla somministrazione di albumina umana.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Emorragie da varici esofagee

2 mg di terlipressina acetato (2 fiale) come bolo lento endovena ogni 4-6 ore fino al controllo dell'emorragia. Dopo l'arresto dell'emorragia, il trattamento dovrebbe essere continuato fino ad un massimo di 24 ore, eventualmente riducendo il dosaggio.

Glipressina può essere impiegata anche in associazione a sonde esofagee quali la sonda di Sengstaken-Blakemore e di Linton-Nachlas.

Prevenzione delle emorragie da sclerotizzazione intravaricosa esofagea

2 mg di terlipressina acetato (2 fiale) come bolo lento endovena, 30-60 minuti prima dell'intervento sclerosante.

Trattamento della sindrome epatorenale in pazienti con cirrosi epatica, in associazione alla somministrazione di albumina umana

Dose iniziale 2-3 mg di terlipressina acetato (2-3 fiale) /24 ore in infusione continua endovenosa (si raccomanda di diluire la dose giornaliera di terlipressina in 50 ml di soluzione fisiologica 0,9% e di somministrarla successivamente con pompa infusionale alla velocità di 2,1 ml/h) o in boli endovenosi di 0,5 mg di terlipressina acetato (metà fiala) ogni 4-6 ore. La risposta terapeutica deve essere valutata ogni 48 ore dall'avvio della terapia. Se la creatinina sierica aumenta o si riduce meno del 25% rispetto al valore basale pre-trattamento, la dose di

terlipressina può essere aumentata gradualmente di 2-3 mg di terlipressina acetato (2-3 fiale)/24 ore sino ad un dosaggio massimo di 12 mg di terlipressina acetato (12 fiale)/24 ore. Il trattamento con terlipressina deve essere mantenuto almeno per 24 ore dopo il recupero della funzione renale. Non ci sono dati precisi sulle modalità di interruzione della terapia ma si consiglia una riduzione graduale della dose giornaliera di terlipressina, specie in caso di alti dosaggi.

Nei pazienti che rispondono parzialmente o non rispondono al trattamento, la durata massima del trattamento è di 14 giorni.

Studi favorevoli a supporto dell'uso della terlipressina per il trattamento della sindrome epatorenale prevedono in associazione anche la somministrazione di albumina umana alla dose di 1g/kg di peso corporeo il primo giorno e successivamente alla dose di 20-40 g/die..

In seguito all'utilizzo parziale della fiala (metà fiala), il cui prelievo deve avvenire in condizioni asettiche e controllate, i tempi e le modalità di conservazione della soluzione residua rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e comunque non devono superare le 4-6 ore tra 2°C - 8 °C (in frigorifero).

Popolazioni speciali

Sindrome epatorenale di tipo 1

Compromissione renale

La terlipressina deve essere evitata nei pazienti con disfunzioni renali avanzate, ad esempio, con livelli basali di creatinina $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

La terlipressina deve essere evitata nei pazienti con malattia epatica grave definita come insufficienza epatica cronica riacutizzata/Acute-on-Chronic Liver Failure (IECR/ACLF) di grado 3 e/o con modello per la valutazione di malattia epatica allo stadio terminale ≥ 39 , a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Sindrome epatorenale di tipo 1: iniezione in bolo o infusione endovenosa
Come alternativa alla iniezione in bolo, la terlipressina può essere somministrata attraverso infusione endovenosa (EV) continua, con una dose iniziale di terlipressina acetato di 2mg/24 ore e aumentata sino a un massimo di 12 mg/24 ore. La somministrazione di terlipressina attraverso infusione endovenosa (EV) continua può essere associata a tassi più bassi di eventi avversi gravi, rispetto alla somministrazione endovenosa in bolo (vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

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

Glipressina è controindicata in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sindrome epatorenale di tipo 1

Compromissione renale

L'uso di terlipressina deve essere evitato nei pazienti con disfunzione renale avanzata, cioè con livelli basali di creatinina sierica $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), quando trattati con terlipressina per la sindrome epatorenale di tipo 1, a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi. In questo gruppo di pazienti, durante gli studi clinici sono stati osservati ridotta efficacia della reversione della sindrome epatorenale, aumento del rischio di eventi avversi e aumento della mortalità (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

L'uso di terlipressina deve essere evitato nei pazienti con grave malattia epatica definita come insufficienza del fegato cronica riacutizzata/Acute on Chronic Liver Failure (IFCR/ACLF) di grado 3 e/o con modello per la valutazione di malattia epatica allo stadio terminale ≥ 39 , quando trattati con terlipressina per la sindrome epatorenale di tipo 1, a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi. Durante gli studi clinici, in questo gruppo di pazienti sono stati osservati ridotta efficacia della reversione della sindrome epatorenale, aumento del rischio di insufficienza respiratoria e aumento della mortalità (vedere paragrafo 4.2).

Eventi respiratori

In pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1, trattati con terlipressina, sono stati segnalati casi fatali di insufficienza respiratoria, inclusa l'insufficienza respiratoria causata da sovraccarico di liquidi.

I pazienti con una nuova insorgenza di difficoltà nella respirazione o un peggioramento della malattia respiratoria, devono essere stabilizzati prima di ricevere la prima dose di terlipressina.

Si deve prestare attenzione quando la terlipressina è co-somministrata con l'albumina umana come parte della cura standard della sindrome epatorenale di tipo 1. In caso di segni o sintomi di insufficienza respiratoria o sovraccarico di liquidi, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose di albumina umana. Se i sintomi respiratori sono gravi o permangono, il trattamento con terlipressina deve essere interrotto.

Sepsi/Shock settico

In pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1, trattati con terlipressina, sono stati segnalati casi di sepsi/shock settico, inclusi casi fatali. I

pazienti devono essere monitorati quotidianamente per rilevare eventuali segni o sintomi indicativi di un'infezione.

È consigliabile usare con cautela il medicinale in pazienti ipertesi, con aterosclerosi avanzata, con disturbi cardio-circolatori, insufficienza coronarica, precedente infarto del miocardio o alterazioni del ritmo cardiaco.

È opportuno il monitoraggio continuo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e degli elettroliti plasmatici.

Glipressina non deve essere utilizzata in pazienti con shock settico con bassa gittata cardiaca.

Per evitare necrosi locale in corrispondenza della sede dell'iniezione, l'iniezione deve essere fatta per via endovenosa.

L'esperienza d'uso di Glipressina in pazienti con sindrome epatorenale di tipo 2 è limitata. Pertanto, Glipressina deve essere utilizzata con cautela in questi pazienti, attenendosi strettamente ai protocolli previsti dalle linee guida specifiche per questa patologia.

Torsione di punta

Durante gli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati diversi casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmie ventricolari, tra cui la "torsione di punta" (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei casi, i pazienti presentavano fattori predisponenti come il prolungamento basale dell'intervallo QT, alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia, ipomagnesiemia) o farmaci con concomitante effetto sul prolungamento dell'intervallo QT. Pertanto, si deve usare estrema cautela nell'uso della terlipressina in pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT, anomalie elettrolitiche o trattati con farmaci concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica e anziani

Particolare cautela deve essere usata nel trattamento nei bambini e nei pazienti anziani, dato che l'esperienza in questi gruppi è limitata.

Non ci sono dati disponibili relativi alla dose raccomandata in queste categorie di pazienti.

Monitoraggio durante il trattamento

Durante il trattamento, è richiesto un monitoraggio regolare di pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione d'ossigeno, livelli di sodio e potassio sierici, così come dell'equilibrio dei fluidi. **Tenuto conto che la terlipressina può causare ischemia e congestione vascolare polmonare, è richiesta particolare attenzione nella gestione dei pazienti con malattia cardiovascolare o polmonare.**

Questo medicinale contiene 1,33 mmol di sodio per fiala. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

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 Glipressina. Il trattamento concomitante con medicinali con noto effetto bradicardizzante (es. propofol, sufentanil) può abbassare la frequenza cardiaca e la gittata cardiaca. Questi effetti sono dovuti all'inibizione riflessa dell'attività cardiaca attraverso il nervo vago a causa della pressione arteriosa elevata.

La terlipressina può innescare una "torsione di punta" (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Pertanto, si deve usare estrema cautela nell'uso della terlipressina in pazienti trattati con farmaci concomitanti 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 ipokaliemia o ipomagnesiemia (ad es. alcuni diuretici).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il trattamento con Glipressina durante la gravidanza è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). È stato dimostrato che Glipressina provoca contrazioni uterine e aumento della pressione intrauterina all'inizio della gravidanza e può causare la riduzione del flusso ematico uterino. Glipressina può avere effetti nocivi sulla gravidanza e sul feto. Aborto spontaneo e malformazioni si sono verificati nei conigli dopo trattamento con Glipressina.

Allattamento

Non è noto se 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 degli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

L'effetto antidiuretico della Glipressina può causare iponatriemia a meno che il bilancio idrico venga mantenuto sotto controllo.

La seguente tabella si basa sulla frequenza delle reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici in pazienti trattati con Glipressina, combinate con l'esperienza post-marketing.

Ci sono reazioni avverse che compaiono due volte nella tabella, poiché le differenze stimate differiscono tra le indicazioni.

Classificazione per sistemi organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)
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		Bradicardia	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,	Ischemia intestinale, cianosi periferica, vampate	

		pallore, ipertensione arteriosa		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Insufficienza respiratoria ^a , Dispnea ^a	Edema polmonare ^a , Distress respiratorio ^a	Distress respiratorio ^b , Insufficienza respiratoria ^b , Edema polmonare	Dispnea ^b
Patologie gastrointestinali		Crampi addominali transitori, diarrea transitoria	Nausea transitoria, vomito transitorio	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Necrosi cutanea	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Necrosi nel sito di iniezione	
Infezioni e infestazioni		Sepsi/shock settico ^a		
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Contrazioni uterine, riduzione del flusso ematico dell'utero	

^aPer il trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1.

Le frequenze sono calcolate sulla base dei dati aggregati di sicurezza di popolazione negli studi clinici OT-0401, REVERSE e CONFIRM

^bPer il trattamento di tutte le altre indicazioni approvate ad esclusione della sindrome epatorenale di tipo 1

Sicurezza correlata al metodo di somministrazione

Sulla base dei risultati ottenuti da uno specifico studio clinico multicentrico controllato e randomizzato, la somministrazione di terlipressina per infusione continua endovenosa può essere associata a più bassi tassi di eventi avversi gravi rispetto alla somministrazione in bolo endovenoso (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

La dose raccomandata (2 mg di terlipressina acetato (2 fiale)/4 ore) non deve essere superata, in quanto il rischio di gravi effetti indesiderati a carico del sistema circolatorio è dose-dipendente.

L'eventuale incremento della pressione ematica da sovradosaggio del farmaco o in pazienti già ipertesi può essere controllato con clonidina: 150 µg per via endovenosa.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni del lobo posteriore dell'ipofisi. Vasopressina ed analoghi.

Codice ATC: H01BA04

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La terlipressina, principio attivo di Glipressina, è triglicil-lisin-vasopressina, derivato sintetico che differisce dal suo precursore per la presenza nella catena terminale di tre molecole di glicina.

La terlipressina, di per sé inattiva, ha caratteristiche di ormonogeno. Infatti, in vivo, la scissione enzimatica delle tre molecole di glicina, determinando una lenta e graduale liberazione dell'ormone attivo con conseguente vasocostrizione nel distretto splanchnico, provoca un aumento della resistenza al flusso ematico nell'intestino e riduce la pressione venosa portale.

Dopo iniezione endovenosa nell'uomo di 7,5 µg/kg di terlipressina è stata determinata una concentrazione plasmatica di vasopressina sufficientemente alta per svolgere un effetto terapeutico.

La terlipressina è caratterizzata da una durata di azione che si mantiene fino a 4-6 ore contro i 20-40 minuti della vasopressina e quindi può essere somministrata per bolo diretto, con minima incidenza degli effetti collaterali su cuore e vasi, di norma riscontrabili con la vasopressina.

La terlipressina trova quindi impiego clinico nella terapia selettiva delle emorragie da varici esofagee, senza provocare alterazioni della dinamica emocoagulativa.

Nei pazienti cirrotici, infusione continua endovenosa vs bolo endovenoso,

nel trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1.

In uno studio multicentrico, controllato, randomizzato, in aperto, è stata comparata la sicurezza della somministrazione per infusione continua endovenosa di terlipressina, con la sua somministrazione in bolo. Settantotto pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1 sono stati assegnati in modo casuale o alla somministrazione attraverso infusione endovenosa continua di terlipressina acetato, con dose iniziale di 2mg/giorno o alla somministrazione endovenosa in bolo di terlipressina acetato, con dose iniziale di 0,5 mg ogni 4 ore. In caso di assenza di risposta, la dose è stata progressivamente aumentata fino alla dose finale di 12 mg/giorno, in entrambi i gruppi. La stessa dose di albumina è stata somministrata ad entrambi i gruppi. L'obiettivo primario (primary endpoint) è stato definito come la prevalenza di eventi avversi (EA) correlati al trattamento nei due gruppi. Sia il tasso totale di eventi avversi che di eventi avversi gravi, correlati al trattamento, sono risultati inferiori nel gruppo trattato con infusione continua rispetto al gruppo trattato con bolo (tutti gli eventi avversi correlati al trattamento: 12/34 pazienti (35%) vs 23/37 pazienti (62%), $p < 0,025$. Eventi avversi gravi correlati al trattamento: 7/34 pazienti (21%) vs 16/37 pazienti (43%); $p < 0,05$). Il tasso di risposta alla terlipressina non è risultato statisticamente e significativamente diverso tra il gruppo trattato con infusione continua e il gruppo trattato con bolo (76% vs 65%). In assenza di trapianto, la probabilità di sopravvivenza a 90 giorni non è risultata significativamente diversa tra il gruppo trattato con infusione continua e il gruppo trattato con bolo (53% vs 69%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La terlipressina, dopo somministrazione per via endovenosa, viene convertita nell'uomo in lisinvasopressina, che è la forma biologicamente attiva e che raggiunge il picco ematico fra i 60 ed i 120 minuti.

Una quantità inferiore all'1% della terlipressina iniettata compare successivamente nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL_{50} di terlipressina per via endovenosa nel ratto è di 140-160 mg/kg e nel topo di 120-125 mg/kg.

Prove di tossicità subacuta e cronica condotte su ratti e cani non hanno determinato variazioni dei parametri controllati, quali: peso corporeo, comportamento generale, esami ematochimici, esami delle urine, esami autoptici completi ed istologici degli organi principali.

Uno studio embrio-fetale nei ratti non ha evidenziato effetti indesiderati di terlipressina. Nei conigli si sono verificati aborti, probabilmente correlati a tossicità materna, e un basso numero di feti presentavano anomalie dell'ossificazione e un singolo caso isolato di palatoschisi.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi con terlipressina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, acido acetico, sodio acetato triidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di Validità

2 anni.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro neutro trasparente

Confezione: 5 fiale da 8,5 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare 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

Ferring S.p.A. - via C. Imbonati 18, 20159 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glipressina 1 mg/ 8,5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso - 5 fiale da 8,5 ml

A.I.C. n. 026346039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO