

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terlipressine SUN 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul bevat 1 mg terlipressineacetaat in 8,5 ml oplossing voor injectie, overeenkomend met 0,85 mg terlipressine.

Elke ml bevat 0,12 mg terlipressineacetaat, overeenkomend met 0,1 mg terlipressine.

Hulpstof met bekend effect:

Natrium.

Elke ampul bevat 1,142 mmol (26,272 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze vloeistof met een pH-waarde tussen 3,7 en 4,2 en een osmolariteit tussen 290 en 360 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Terlipressine is bestemd voor de behandeling van bloedende oesofagusvarices.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Terlipressine is aangewezen bij de urgente behandeling van acute bloedingen van oesofagusvarices tot het moment dat endoscopische therapie kan worden toegepast. Na endoscopische hemostase van bloedende oesofagusvarices kan terlipressine gebruikt worden als aanvullende behandeling.

Volwassenen

De aanbevolen startdosis bedraagt 1 tot 2 mg terlipressineacetaat[#] (overeenkomend met 8,5-17 ml vloeistof) toegediend via intraveneuze injectie over een bepaalde tijdsperiode.

[#] N.B.: 1 tot 2 mg terlipressineacetaat komt overeen met 0,85 tot 1,7 mg terlipressine.

Op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt kan de dosis als volgt worden aangepast:

- lichaamsgewicht lager dan 50 kg: 1 mg terlipressineacetaat (8,5 ml)
- lichaamsgewicht tussen 50 kg en 70 kg: 1,5 mg terlipressineacetaat (12,75 ml)
- lichaamsgewicht hoger dan 70 kg: 2 mg terlipressineacetaat (17 ml).

Na de eerste toediening kan de dosering worden verlaagd tot 1 mg terlipressineacetaat per 4 tot 6 uur.

De maximale dagelijkse dosis Terlipressine SUN bedraagt 120 µg terlipressineacetaat/kg lichaamsgewicht.

Overeenkomstig het ziektebeloop dient de therapie beperkt te blijven tot 2-3 dagen.

Ouderen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van terlipressine bij patiënten ouder dan 70 jaar (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Terlipressine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten wegens onvoldoende gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van terlipressine bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

De dosis dient niet aangepast te worden bij patiënten met leverinsufficiëntie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terlipressine mag enkel worden gebruikt met voorzichtigheid en onder strikte controle bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- septische shock
- astma bronchiale, ademhalingsstoornissen
- ongereguleerde hypertensie
- cerebrale of perifere vaatziekten
- hartritmestoornissen
- acuut coronair syndroom, coronaire insufficiëntie of een eerder myocardinfarct
- chronische nierinsufficiëntie
- patiënten ouder dan 70 jaar vanwege onvoldoende gegevens over het gebruik bij deze groep
- zwangerschap (zie ook rubriek 4.6).

Bij hypovolemische patiënten wordt vaak een verhoogde vasoconstrictie en abnormale hartfunctie waargenomen.

Door de geringe antidiuretische activiteit van terlipressine (slechts 3% van de antidiuretische activiteit van het natuurlijke vasopressine) is observatie voor mogelijke hyponatriëmie en hypokaliëmie aangewezen, in het bijzonder bij patiënten met reeds bestaande stoornissen in de elektrolytenhuishouding.

Het product mag alleen toegediend worden onder gespecialiseerd toezicht en met regelmatige controle van het cardiovasculair systeem en analyse van serumelektrolyten en hematologie.

Bij urgente gevallen, waar onmiddellijke behandeling nodig is voordat een patiënt naar het ziekenhuis wordt gebracht, moet rekening gehouden worden met symptomen van hypovolemie.

Terlipressine werkt niet bij arteriële bloedingen.

Om lokale necrose op de toedieningsplaats te voorkomen moet de injectie intraveneus worden toegediend.

Huidnecrose

Er zijn verscheidene post-marketingmeldingen van cutane ischemie en necrose ongerelateerd aan de toedieningsplaats (zie rubriek 4.8) Patiënten met perifere veneuze hypertensie of pathologische

zwaarlijvigheid lijken meer risico te lopen op deze reactie. Daarom moet terlipressine met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij die patiënten.

Torsade de pointes

Gedurende het klinisch onderzoek en post-marketing werden verschillende gevallen van een verlengde QT-tijd en ventriculaire aritmieën gemeld, waaronder "Torsade de pointes" (zie rubriek 4.8). In de meeste gevallen waren predisponerende factoren aanwezig zoals lange QT-syndroom of stoornissen in de elektrolytenhuishouding (hypokaliëmie, hypomagnesemie) of werden geneesmiddelen gebruikt met als nevenwerking een verlenging van de QT-tijd. Daarom is uiterste voorzichtigheid geboden bij het gebruik van terlipressine bij patiënten met een verlengde QT-tijd, stoornissen in de elektrolytenhuishouding of bij gebruik van geneesmiddelen die de QT-tijd kunnen verlengen zoals klasse IA en III anti-aritmica, erythromycine, bepaalde antihistaminica en tricyclische antidepressiva of geneesmiddelen die hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. sommige diuretica) (zie rubriek 4.5).

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van kinderen, adolescenten en oudere patiënten, vanwege de beperkte ervaring en een gebrek aan beschikbare gegevens over de aanbevolen dosis voor deze speciale patiëntengroepen.

Dit geneesmiddel bevat 15,7 mmol (of 361 mg) natrium per maximale dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbepert diet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Terlipressine verhoogt het bloeddrukverlagend effect van niet-selectieve bètablokkers op het poortadersysteem. De vertraging van de hartslag en het verminderde minutenvolume die gepaard gaan met de behandeling, kunnen toegeschreven worden aan het onderdrukken van de vasovagale reflex van het hart ten gevolge van de bloeddrukstijging. Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die leiden tot bradycardie (bijv. propofol, sufentanil) kan ernstige bradycardie tot gevolg hebben.

Terlipressine kan ventriculaire ritmestoornissen veroorzaken waaronder "Torsade de pointes" (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Daarom dient uiterste voorzichtigheid geboden te worden bij het gebruik van terlipressine bij patiënten die tevens geneesmiddelen nemen die de QT-tijd kunnen verlengen, zoals klasse IA en III anti-aritmica, erythromycine, bepaalde antihistaminica en tricyclische antidepressiva of geneesmiddelen die hypokaliëmie of hypomagnesemie veroorzaken (bv. sommige diuretica).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van terlipressine is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Tijdens de eerste fase van de zwangerschap kan terlipressine contracties van de uterus, verhoogde intra-uteriene druk en een verminderde doorbloeding van de uterus veroorzaken. Terlipressine kan schadelijk zijn bij zwangerschap en voor de foetus. Bij konijnen werden spontane abortus en misvormingen vastgesteld na behandeling met terlipressine (zie rubriek 5.3).

Terlipressine moet daarom alleen in levensbedreigende situaties gebruikt worden, vooral in het eerste trimester, als het bloeden niet kan verholpen worden met endoscopische therapie. Deze beslissing dient gemaakt te worden naargelang individuele omstandigheden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of terlipressine bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen studies beschikbaar met betrekking tot de excretie van terlipressine via de melk bij dieren. Een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. De beslissing om te stoppen/door te gaan met borstvoeding of te stoppen/door te gaan met de behandeling met terlipressine moet gemaakt worden rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de terlipressine behandeling voor de moeder

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens de volgende frequentiegroepen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Behandeling van bloedende oesofagusvarices met terlipressine (1 mg intraveneus en meer) kan gepaard gaan met de volgende ongewenste effecten:

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: hyponatriëmie, wanneer de vochtbalans niet wordt gecontroleerd

Zeer zelden: hyperglykemie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

Soms: op gang brengen van epileptische aanvallen

Zeer zelden: beroerte

Hartaandoeningen

Vaak: ventriculaire en supraventriculaire aritmie, bradycardie, aanwijzingen voor ischemie op het ECG

Soms: angina pectoris, acute bloeddrukstijging, vooral bij patiënten die reeds aan hypertensie lijden (over het algemeen gevolgd door spontane afname), atriumfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, tachycardie, thoracale pijn, myocardinfarct, vochtophoping bij longoedeem, hartfalen, Torsade de Pointes

Zeer zelden: ischemie van het myocard

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypertensie, hypotensie, perifere ischemie, perifere vasoconstrictie, bleekheid in het gezicht

Soms: ischemie in de darmen, perifere cyanose, opvliegers

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: pijn op de borst, bronchospasme, respiratory distress syndrome, respiratoir falen

Zelden: dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: voorbijgaande buikkrampen, voorbijgaande diarree

Soms: voorbijgaande misselijkheid, voorbijgaand braken

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: bleekheid (pallor)

Soms: lymfangitis, huidnecrose niet verband houdend met de toedieningsplaats

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: buikpijn gepaard gaande met krampen (bij vrouwen)

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

Soms: uteriene hypertonie, uteriene ischemie

Niet bekend: samentrekken van de uterus, verminderde doorbloeding van de uterus

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: lokale huidnecrose.

Tijdens het klinisch onderzoek en post-marketing werden verscheidene gevallen van een verlengde QT-tijd en ventriculaire aritmieën waaronder "Torsade de pointes" gemeld (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Er waren verscheidene post-marketingmeldingen van cutane ischemie en necrose ongerelateerd aan de toedieningsplaats (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De aanbevolen dosering mag in geen geval worden overschreden, omdat het risico op ernstige bijwerkingen op de circulatie dosisafhankelijk is.

Een acute hypertensieve crisis, vooral bij patiënten met reeds bekende hypertensie, kan worden behandeld met een vasodilerende alfablokker, bijv. 150 microgram clonidine intraveneus.

Bradycardie moet, indien nodig, worden behandeld met atropine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Systemische hormoonpreparaten, hypofyse achterkwabhormoon, vasopressine en analogen daarvan, ATC-code: H01BA04.

Terlipressine voorkomt portale hypertensie en vermindert tegelijkertijd de bloedcirculatie in het portaalsysteem. Terlipressine veroorzaakt contractie van de gladde spieren van de slokdarm met compressie van oesofagusvarices tot gevolg.

Het inactieve prohormoon terlipressine stelt geleidelijk de actieve metaboliet lysinevasopressine vrij. Gelijktijdige metabolische eliminatie gebeurt binnen een periode van 4-6 uur. Daardoor blijft de plasmawaarde boven de minimale effectieve concentratie maar onder de toxische concentratie.

De specifieke effecten van terlipressine zijn de volgende:

Maagdarmsstelselaandoeningen

Terlipressine verhoogt de tonus van de vasculaire en extravasculaire gladde spiercellen. De toename van de vasculaire weerstand leidt tot een verbetering van de hypovolemie in het splanchnische gebied. De afname van de arteriële bloedtoevoer veroorzaakt een verlaging van de bloeddruk in de poortaders. Door het gelijktijdig samentrekken van de darmspieren wordt de darmmotiliteit bevorderd. Ook de spierwand van de slokdarm trekt samen, waardoor experimenteel geïnduceerde varices worden dichtgedrukt.

Nieren

Terlipressine bezit slechts 3% van de antidiuretische werking van lichaamseigen vasopressine. Deze residuele activiteit heeft geen klinisch belang. In normovolemische omstandigheden wordt de niercirculatie niet significant beïnvloed. In geval van hypovolemie neemt de niercirculatie toe.

Bloeddruk

Terlipressine heeft een trage hemodynamische werking die 2-4 uur duurt. Systolische en diastolische bloeddruk vertonen een lichte stijging. Bij patiënten met renale hypertensie of algemene arteriosclerose zijn grotere stijgingen van de bloeddruk waargenomen.

Hart

Geen van de studies melden cardiotoxische effecten, zelfs niet bij de hoogste doseringen terlipressine. Ongewenste effecten op het hart als bradycardie, aritmieën en coronaire insufficiëntie zijn wellicht een reflex of een gevolg van de directe constrictieve vasculaire werking van terlipressine.

Baarmoeder

Terlipressine veroorzaakt een significante afname van de doorbloeding van het endo- en myometrium.

Huid

De vasoconstrictieve werking van terlipressine veroorzaakt een significante vermindering van de doorbloeding van de huid. Alle studies melden duidelijke bleekheid van het gezicht en het lichaam.

Samengevat zijn de belangrijkste farmacologische eigenschappen van terlipressine het hemodynamische effect en het effect op de gladde spieren. Bij hypovolemie is de perifere vasoconstrictie met als gevolg een stijging van de systemische bloeddruk een gewenst effect bij patiënten met bloedende oesofagusvarices.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze bolusinjectie wordt terlipressine geëlimineerd volgens het twee compartimenten model. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 8-12 minuten tijdens de distributiefase (0-40 minuten) en 50-80 minuten tijdens de eliminatiefase (40-180 minuten). Er wordt minstens 180 minuten lysinevasopressine afgegeven. Na afsplitsing van de glycyldgroepen van terlipressine wordt het lysinevasopressine langzaam vrijgegeven. De maximale lysinevasopressineconcentratie wordt bereikt na 120 minuten. Urine bevat slechts 1% van het geïnjecteerde terlipressine, wat duidt op een bijna volledige metabolisatie door de endo- en exopeptidasen in lever en nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Bij dieren werden bij doseringen relevant voor de mens alleen effecten waargenomen die kunnen toegeschreven worden aan de farmacologische activiteit van terlipressine.

De volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden zijn bij dieren waargenomen:

Door het farmacologisch effect op glad spierweefsel kan terlipressine een abortus tot gevolg hebben tijdens het eerste trimester.

Bij onderzoek naar het effect van terlipressine op rattenfoetussen en -embryo's is geen ongewenst effect aangetoond. Bij konijnen trad abortus op, mogelijk veroorzaakt door maternale toxiciteit. In een aantal gevallen werden abnormale botvorming en één geval van gespleten gehemelte waargenomen.

Er werd geen onderzoek gedaan naar de mogelijke carcinogeniteit van terlipressine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaattrihydraat
Natriumchloride
IJsazijnzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Terlipressine SUN is verpakt in heldere type I glazen ampullen OPC (one point cut) van 10 ml met een blauw gestippelde groene band.

Verpakkingsgrootte: 5 x 8,5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 110384

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2013
Datum van laatste verlenging: 5 november 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8 en 9: 30 oktober 2017