 6. november 2017

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Terlipressinacetat ”SUN”, injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 27994

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Terlipressinacetat ”SUN”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Én ampul indeholder 1 mg terlipressinacetat i 8,5 ml opløsning til injektion svarende til 0,85 mg terlipressin.

Hver ml indeholder 0,12 mg terlipressinacetat svarende til 0,1 mg terlipressin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Natrium.

Hver ampul indeholder 1,142 mmol (26,272 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning med et pH mellem 3,7 og 4,2 og en osmolabilitet mellem 290 og 360 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Terlipressin er indiceret til behandling af blødende øsofagusvaricer.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Administration af terlipressin udgør den akutte behandling af blødende øsofagusvaricer, indtil endoskopisk behandling kan udføres. Derefter er administration af terlipressin til behandling af øsofagusvaricer normalt en supplerende behandling til endoskopisk hæmostase.

Voksne

Den anbefalede initialdosis er 1 til 2 mg terlipressinacetat# (svarende til 8,5 til 17 ml opløsning) indgivet ved intravenøs injektion i løbet af en periode.

Afhængigt af patientens legemsvægt kan dosis justeres som følger:

- vægt under 50 kg: 1 mg terlipressinacetat (8,5 ml)

- vægt 50 kg til 70 kg: 1,5 mg terlipressinacetat (12,75 ml)

- vægt over 70 kg: 2 mg terlipressinacetat (17 ml).

Efter den første injektion kan dosis reduceres til 1 mg terlipressinacetat hver 4. til 6. time.

Den omtrentlige værdi for den maksimale daglige dosis af Terlipressinacetat ”SUN” er 120 μg terlipressinacetat pr. kg legemsvægt.

Behandlingen skal begrænses til 2-3 dage med tilpasning til sygdomsforløbet.

# 1 til 2 mg terlipressinacetat svarende til 0.85 til 1.7 mg terlipressin.

Ældre

Terlipressin bør anvendes med forsigtighed hos patienter over 70 år (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Terlipressin anbefales ikke til børn og unge på grund af utilstrækkelig erfaring med sikkerhed og virkning (se pkt. 4.4).

Nyreinsufficiens

Terlipressin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kronisk nyresvigt (se pkt. 4.4).

Leverinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med leverinsufficiens.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Terlipressin bør i de følgende tilfælde kun anvendes med forsigtighed og under nøje overvågning af patienterne:

- septisk shock

- bronkial astma, respiratorisk insufficiens

- ukontrolleret hypertension

- cerebral eller perifer vaskulær sygdom

- hjertearytmi

- akut koronart syndrom, koronarinsufficiens eller tidligere myokardieinfarkt

- kronisk nyreinsufficiens

- ældre patienter >70 år, da der er begrænset erfaring hos denne gruppe

- graviditet (se pkt. 4.6).

Endvidere reagerer hypovolæmiske patienter ofte med øget vasokonstriktion og atypiske kardielle reaktioner.

Grundet terlipressins svage antidiuretiske effekt (kun 3 % af naturligt vasopressins antidiuretiske effekt) bør især patienter med allerede konstaterede elektrolytforstyrrelser overvåges for potentiel hyponatriæmi og hypokaliæmi.

Principielt bør brugen af lægemidlet begrænses til specialistbrug på afdelinger med udstyr til regelmæssig overvågning af hjertekarsystemet, hæmatologi og elektrolytter.

I nødsituationer, hvor øjeblikkelig behandling er påkrævet, før patienten sendes til hospital, skal der tages højde for symptomer på hypovolæmi.

Terlipressin har ingen effekt på arteriel blødning.

For at undgå lokal nekrose på injektionsstedet skal injektionen gives intravenøst.

Hudnekrose

Efter markedsføringen af lægemidlet er der indberettet flere tilfælde af kutan iskæmi og nekrose uden tilknytning til injektionsstedet (se pkt. 4.8). Patienter med perifer venøs hypertension eller sygelig overvægt synes at have en større tendens til denne reaktion. Derfor skal der udvises meget stor forsigtighed ved administration af terlipressin til disse patienter.

Torsade de pointes

I kliniske forsøg og efter markedsføringen af lægemidlet er der indberettet flere tilfælde af forlængelse af QT-interval og ventrikulære arytmier, herunder "torsade de pointes" (se pkt. 4.8.). I de fleste tilfælde havde patienterne prædisponerende faktorer såsom basal QT-forlængelse, elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi) eller samtidig brug af lægemidler med QT-forlængende effekt. Der skal derfor udvises meget stor forsigtighed ved brug af terlipressin til patienter med en anamnese med forlænget QT-interval, elektrolytforstyrrelser eller samtidig behandling med lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet, som f.eks. klasse IA- og klasse III-antiarytmika, erythromycin, visse antihistaminer og tricykliske antidepressiva, eller med lægemidler, der kan forårsage hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi (f.eks. visse diuretika) (se pkt. 4.5).

Der skal udvises særlig forsigtighed ved behandling af børn, unge og ældre patienter pga. utilstrækkelig erfaring og manglende data vedrørende anbefalet dosis i disse særlige patientkategorier.

Dette lægemiddel indeholder 15,7 mmol (eller 361 mg) natrium i den maksimale enkeltdosis. Dette skal tages i betragtning af patienter på natriumreduceret diæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Terlipressin øger non-selektive β-blokkeres hypotensive virkning på vena portae. Den sænkning af hjertefrekvens og slagvolumen, som behandlingen forårsager, kan tilskrives hæmningen af hjertets refleksogene aktivitet via nervus vagus som resultat af det øgede blodtryk. Samtidig behandling med lægemidler, der inducerer bradykardi (f.eks. propofol, sufentanil), kan forårsage svær bradykardi.

Terlipressin kan udløse ventrikulære arytmier, herunder "torsade de pointes" (se pkt. 4.4 og 4.8). Der bør derfor udvises meget stor forsigtighed ved brug af terlipressin til patienter i samtidig behandling med lægemidler med QT-forlængende effekt, eksempelvis klasse IA- og klasse III-antiarytmika, erythromycin, visse antihistaminer og tricykliske antidepressiva, eller med lægemidler, der kan forårsage hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi (f.eks. visse diuretika).

**4.6 Graviditet og amning**

 Graviditet

Brugen af terlipressin anbefales ikke under graviditet, da det forårsager uteruskontraktioner og øget intrauterint tryk tidligt i graviditeten og kan nedsætte blodgennemstrømningen i uterus.. Terlipressin kan have skadelige virkninger på graviditeten og fosteret. Der er påvist spontan abort og misdannelse hos kaniner efter behandling med terlipressin (se pkt. 5.3).

Terlipressin må derfor kun benyttes på vital indikation og efter vurdering fra tilfælde til tilfælde, særligt i første trimester, når blødning ikke kan kontrolleres ved endoskopisk behandling.

Amning

Det er ukendt, om terlipressin udskilles i human mælk. Udskillelsen af terlipressin i mælk er ikke blevet undersøgt hos dyr. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, hvorvidt amningen skal fortsættes/afbrydes eller behandlingen med terlipressin skal fortsættes/afbrydes, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til terlipressinbehandlingens fordele for kvinden.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende hyppigheder:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1,000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden <1/10.000

ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Behandling af blødende øsofagusvaricer med terlipressin (1 mg og derover intravenøst) kan medføre følgende bivirkninger:

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: hyponatriæmi, hvis væskebalancen ikke monitoreres

Meget sjælden: hyperglykæmi

Nervesystemet

Almindelig: hovedpine

Ikke almindelig: udløsning af konvulsiv lidelse

Meget sjælden: slagtilfælde

Hjerte

Almindelig: ventrikulær og supraventrikulær arytmi, bradykardi, tegn på iskæmi på EKG

Ikke almindelig: angina pectoris, akut blodtryksstigning, især hos patienter med hypertension (normalt falder det spontant), atrieflimren, ventrikulære extrasystoler, takykardi, angina, myokardieinfarkt, væskeoverskud med lungeødem, hjertesvigt, torsade de pointe

Meget sjælden: myokardieiskæmi

Vaskulære sygdomme

Almindelig: hypertension, hypotension, perifer iskæmi, perifer vasokonstriktion, bleghed

Ikke almindelig: intestinal iskæmi, perifer cyanose, hedeture

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: angina pectoris, bronkospasme, respiratorisk distress, respirationssvigt

Sjælden: dyspnø

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: forbigående mavekramper, forbigående diarré

Ikke almindelig: forbigående kvalme, forbigående opkastning

Hud og subkutane væv

Almindelig: bleghed

Ikke almindelig: lymfangitis, hudnekrose uden relation til administrationsstedet

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: mavekramper (hos kvinder)

Graviditet, puerperium og den perinatale periode

 Ikke almindelig: uterin hypertoni, uterin iskæmi

 Ikke kendt: uterussammentrækning, nedsat blodgennemstrømning i uterus

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: lokal kutan nekrose.

I kliniske forsøg og efter markedsføringen af lægemidlet er der indberettet flere tilfælde af forlængelse af QT-interval og ventrikulære arytmier, herunder "torsade de pointes" (se pkt. 4.4 og 4.5).

Efter markedsføringen af lægemidlet er der indberettet flere tilfælde af kutan iskæmi og nekrose uden tilknytning til injektionsstedet (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

 Den anbefalede dosis bør under ingen omstændigheder overskrides, da risikoen for alvorlige kredsløbsbivirkninger er dosisafhængig.

En akut hypertensiv krise, især hos patienter med kendt hypertension, kan kontrolleres med en alfablokker med vasodilaterende virkning, f.eks. 150 mikrogram clonidin intravenøst.

Behandlingskrævende bradykardi kan behandles med atropin.

**4.10 Udlevering**

 BEGR

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: H01BA04. Systemiske homonpræparater, hypofysebaglap-hormoner, vasopressin og analoger.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Terlipressin hæmmer portalhypertension med simultan reduktion af blodcirkulation i portalkar. Terlipressin sammentrækker den glatte muskulatur i øsofagus med deraf følgende kompression af øsofagusvaricer.

Det inaktive præhormon terlipressin frigiver langsomt bioaktivt lysin-vasopressin. Metabolisk elimination finder sted samtidig og inden for en periode på 4-6 timer. Derfor ligger koncentrationen konstant over den mindste effektive dosis og under den toksiske koncentration.

Terlipressins specifikke effekter vurderes at være som følger:

Mave-tarm-systemet

Terlipressin øger tonus i vaskulære og ekstravaskulære glatte muskelceller. Den øgede arterielle vaskulære modstand medfører mindre hypervolæmi i splanchnicus-området. Faldet i arteriel blodforsyning fører til trykfald i den portale cirkulation. Tarmmuskulaturen trækker sig samtidig sammen, hvilket øger intestinal motilitet. Muskelvæggen i øsofagus trækker sig ligeledes sammen, hvilket fører til lukning af eksperimentelt inducerede varicer.

Nyrer

Terlipressin har en antidiuretisk effekt, der svarer til kun 3 % af det naturlige vasopressin. Denne residualaktivitet har ingen klinisk signifikans. Den renale blodcirkulation påvirkes ikke signifikant i normovolæmisk tilstand. Dog øges den renale blodcirkulation i hypovolæmisk tilstand.

Blodtryk

Terlipressin inducerer en langsom hæmodynamisk effekt, som varer i 2-4 timer. Det systoliske og diastoliske blodtryk stiger en smule. Der er observeret kraftigere blodtryksstigning hos patienter med renal hypertension og generel arteriosklerose.

Hjerte

Ingen undersøgelser rapporterede om kardiotoksiske virkninger, selv ikke ved de højeste doser af terlipressin. Indvirkningerne på hjertet, såsom bradykardi, arytmi, koronarinsufficiens, indtræffer muligvis på grund af terlipressins reflektoriske eller direkte vasokonstriktive virkning.

Uterus

Terlipressin forårsager et signifikant fald i blodgennemstrømningen i myometrium og endometrium.

Hud

Terlipressins vasokonstriktive effekt forårsager et markant fald i blodcirkulationen i huden. Alle undersøgelser rapporterede om tydelig bleghed i ansigtet og på kroppen.

Det kan konkluderes, at terlipressins vigtigste farmakologiske egenskaber er dets hæmodynamiske virkninger og dets virkning på glat muskulatur. Centraliseringseffekten ved hypovolæmisk tilstand er en positiv bivirkning hos patienter med blødende øsofagusvaricer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter intravenøs bolusinjektion følger eliminationen af terlipressin anden ordens kinetik. Plasmahalveringstiden blev beregnet til 8-12 minutter i distributionsfasen (0-40 minutter) og 50-80 minutter i elimineringsfasen (40-180 minutter). Frigivelsen af lysin-vasopressin opretholdes i mindst 180 minutter. På grund af spaltning af glycylgrupperne fra terlipressin frigives lysin-vasopressin langsomt og når maksimalkoncentration efter 120 minutter. Urin indeholder kun 1 % af det injicerede terlipressin, hvilket indikerer så godt som komplet metabolisering via endo- og exopeptidaser i lever og nyrer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata studier**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser og genotoksicitet. De eneste effekter der sås hos dyr ved human-terapeutiske doser, kan tilskrives terlipressins farmakologiske aktivitet.

 Bivirkninger, der er set i dyrestudier, og som kan være relevante for den kliniske anvendelse, var som følger:

 På grund af dets farmakologiske effekt på glat muskulatur kan terlipressin inducere abort i første trimester.

 En embryo-føtal undersøgelse af rotter viste ingen bivirkninger af terlipressin. Hos kaniner forekom der abort, sandsynligvis relateret til maternel toksicitet, og der forekom anormaliteter i knogledannelsen hos et lille antal fostre og et enkelt isoleret tilfælde af ganespalte.

 Der er ikke udført karcinogenicitetsundersøgelser med terlipressin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Natriumacetattrihydrat

Natriumchlorid

Iseddikesyre (til justering af pH)

Vand til injektionsvæske

**6.2 Uforligeligheder**

 Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i køleskab (2° C-8° C).

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Terlipressinacetat ”SUN” leveres i 10 ml, klare OPC-ampuller (et-punkt-åbning) i behandlet type I glas med grønt bånd og en blå prik.

Pakningsstørrelse: 5 x 8,5 ml.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

MT nr. 49397

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 6 december 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 6. november 2017