

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Terlipressina acetato EVER Pharma 0,2 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 ml di soluzione iniettabile contengono 1 mg di terlipressina acetato equivalente a 0,85 mg di terlipressina.

10 ml di soluzione iniettabile contengono 2 mg di terlipressina acetato equivalente a 1,7 mg di terlipressina.

Ogni ml contiene 0,2 mg di terlipressina acetato equivalente a 0,17 mg di terlipressina.

Eccipienti con effetti noti:

Questo medicinale contiene 0,8 mmol (18,4 mg) di sodio per dose da 5 ml e 1,6 mmol (36,8 mg) di sodio per dose da 10 ml. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione acquosa limpida e incolore con pH di 4,0-5,0 e osmolarità di 270-330 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle emorragie da varici esofagee.

Trattamento di emergenza della sindrome epato-renale di tipo 1, definita secondo i criteri dallo IAC (International Ascites Club).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

1) Trattamento a breve termine delle emorragie da varici esofagee:

La somministrazione di terlipressina è una terapia di emergenza per il sanguinamento acuto delle varici esofagee fino al momento in cui si rende disponibile la terapia endoscopica. In seguito, la somministrazione di terlipressina per il trattamento delle varici esofagee costituisce in genere una terapia adiuvante all'emostasi endoscopica.

Dose iniziale: la dose iniziale raccomandata è 1-2 mg di terlipressina acetato[#] (equivalente a 5-10 ml di soluzione) somministrata mediante iniezione endovenosa nell'arco di un periodo di tempo.

A seconda del peso corporeo del paziente è possibile regolare la dose come indicato di seguito:

- | | |
|------------------------------------|--|
| - peso inferiore a 50 kg: | 1 mg di terlipressina acetato (5 ml) |
| - peso compreso tra 50 kg e 70 kg: | 1,5 mg di terlipressina acetato (7,5 ml) |
| - peso superiore a 70 kg: | 2 mg di terlipressina acetato (10 ml) |

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

1-2 mg di terlipressina acetato corrispondono a 0,85-1,7 mg di terlipressina

Il valore approssimativo per la dose giornaliera massima di Terlipressina acetato EVER Pharma è 120 µg di terlipressina acetato/kg di peso corporeo.

La terapia deve essere limitata a 2-3 giorni in base al decorso della patologia.

L'iniezione per via endovenosa deve essere somministrata nell'arco di un minuto.

2) Nella sindrome epato-renale di tipo 1:

Un'iniezione endovenosa di 1 mg di terlipressina acetato ogni 6 ore per almeno 3 giorni. Se dopo 3 giorni di trattamento, la diminuzione della creatinina sierica è inferiore del 30% rispetto al basale, si dovrà considerare il raddoppiamento della dose a 2 mg ogni 6 ore.

Il trattamento con terlipressina deve essere interrotto in caso di mancata risposta al trattamento (definita come riduzione della creatinina sierica inferiore al 30% al giorno 7 rispetto al basale) o in pazienti con risposta completa (valori di creatinina sierica al di sotto di 1,5 mg/dl, per almeno due giorni consecutivi).

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

Nella maggioranza degli studi clinici a supporto dell'uso di terlipressina per il trattamento della sindrome epato-renale, è stata somministrata albumina umana simultaneamente ad un dosaggio di 1 g/kg di peso corporeo il primo giorno e successivamente a un dosaggio di 20-40 g/die.

La durata abituale del trattamento della sindrome epato-renale è di 7 giorni; la durata massima raccomandata è di 14 giorni.

Pazienti anziani

Terlipressina acetato EVER Pharma deve essere utilizzato con cautela nei pazienti di età superiore a 70 anni (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'uso di Terlipressina acetato EVER Pharma non è raccomandato nei bambini e adolescenti a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Terlipressina acetato EVER Pharma deve essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti affetti da insufficienza epatica.

Modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso. La soluzione deve essere ispezionata prima della somministrazione. Non usare Terlipressina acetato EVER Pharma se la soluzione presenta particelle o variazioni di colore.

Per la somministrazione del medicinale, estrarre il volume necessario dal flaconcino con una siringa.

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

In linea di principio, l'uso del medicinale deve essere limitato alla supervisione di specialisti in reparti dotati di apparecchiature per il monitoraggio regolare dell'apparato cardiovascolare, ematologico e degli elettroliti.

Terlipressina acetato EVER Pharma deve essere utilizzato con cautela e solo sotto stretto monitoraggio dei pazienti nei seguenti casi:

- shock settico
- asma bronchiale, insufficienze respiratorie
- ipertensione non controllata
- patologie vascolari periferiche o cerebrali
- aritmie cardiache
- insufficienze coronariche o precedente infarto del miocardio
- insufficienza renale cronica
- pazienti anziani di età superiore a 70 anni poiché l'esperienza in questo gruppo è limitata.

Nei pazienti ipovolemici si registrano spesso reazioni di aumento della vasocostrizione e reazioni cardiache atipiche.

Poiché la terlipressina ha un debole effetto antidiuretico (solo il 3% dell'effetto antidiuretico della vasopressina endogena), i pazienti con anamnesi di alterazioni del metabolismo elettrolitico devono essere monitorati per l'eventuale presenza di iponatremia e ipopotassiemia.

Si consiglia il monitoraggio continuo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, del sodio e potassio nel siero e dell'equilibrio dei liquidi.

Nelle situazioni di emergenza che richiedono un trattamento immediato prima di indirizzare il paziente in ospedale, è necessario tener conto dei sintomi di ipovolemia.

Prima di usare terlipressina per la sindrome epato-renale, ci si deve accertare che il paziente abbia un'insufficienza acuta della funzione renale e che questa insufficienza della funzione renale non risponda ad un'adeguata terapia di espansione plasmatica.

La terlipressina non ha effetti sul sanguinamento arterioso.

Per evitare necrosi locale nel sito di iniezione, l'iniezione deve essere somministrata per via endovenosa.

Necrosi cutanea:

Nella fase post-marketing sono stati segnalati diversi casi di ischemia e necrosi cutanea non correlati al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti affetti da ipertensione venosa periferica o in pazienti obesi la tendenza a sviluppare questa reazione sembra maggiore. Pertanto, è necessario prestare la massima cautela quando si somministra la terlipressina a questi pazienti.

Torsioni di punta:

Durante le sperimentazioni cliniche e nella fase post-marketing sono stati segnalati molti casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmie ventricolari, comprese "Torsioni di punta" (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei casi, i pazienti presentavano fattori predisponenti quali prolungamento basale dell'intervallo QT, anomalie elettrolitiche (ipopotassiemia e ipomagnesiemia) o assunzione di farmaci con effetto concomitante sul prolungamento del QT. Pertanto, è necessario prestare la massima cautela nell'uso di terlipressina in pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT, anomalie elettrolitiche, assunzione di farmaci concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT, come antiaritmici di classe IA e III, eritromicina, alcuni antistaminici e antidepressivi triciclici o farmaci che possono provocare ipopotassiemia o ipomagnesiemia (ad es. alcuni diuretici) (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni particolari

È necessario usare particolare cautela nel trattamento di bambini, adolescenti e anziani poiché l'esperienza è limitata e non vi sono dati sulla sicurezza e sull'efficacia relativi alle raccomandazioni posologiche per questa popolazione.

Questo medicinale contiene 0,8 mmol (18,4 mg) di sodio per dose da 5 ml e 1,6 mmol (36,8 mg) di sodio per dose da 10 ml. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La terlipressina aumenta l'effetto ipotensivo dei β -bloccanti non selettivi sulla vena porta. La riduzione della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca indotta dal trattamento può essere attribuita all'inibizione dell'attività riflessogena del cuore attraverso il nervo vago conseguente all'aumento della pressione arteriosa. Il trattamento concomitante con farmaci dal noto effetto bradicardico (ad es. propofol, sufentanil) può provocare bradicardia grave.

La terlipressina può provocare l'insorgenza di aritmie ventricolari, comprese "Torsioni di punta" (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Pertanto, è necessario prestare la massima cautela nell'uso di terlipressina in pazienti con farmaci concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT, come antiaritmici di classe IA e III, eritromicina, alcuni antistaminici e antidepressivi triciclici o farmaci che possono provocare ipopotassiemia o ipomagnesiemia (ad es. alcuni diuretici).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Terlipressina acetato EVER Pharma è controindicato durante la gravidanza perché è stato dimostrato che provoca contrazioni uterine e aumenta la pressione endouterina nei primi mesi di gravidanza e può ridurre il flusso ematico uterino. La terlipressina può avere effetti farmacologici dannosi sulla gravidanza e sul feto. Dopo il trattamento con terlipressina, nei conigli sono stati evidenziati casi di aborto spontaneo e malformazioni (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se la 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. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con terlipressina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il trattamento delle emorragie da varici esofagee e il trattamento di emergenza della sindrome epato-renale di tipo 1 (definita secondo i criteri dello IAC) con Terlipressina acetato EVER Pharma (1 mg e più per via endovenosa) può essere accompagnato dalle reazioni avverse riportate nella Tabella 1.

La frequenza delle reazioni avverse elencate sotto viene definita usando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			iponatremia	iperglicemia	
Patologie del sistema nervoso		cefalea	insorgenza di un disturbo convulsivo	ictus	
Patologie cardiache		aritmia ventricolare e sopraventricolare, bradicardia, segni di ischemia all'ECG	angina pectoris, aumento dell'ipertensione acuta, in particolare in pazienti già affetti da ipertensione (con generale tendenza a diminuire spontaneamente), fibrillazione atriale, extrasistoli ventricolari, tachicardia, dolore toracico, infarto miocardico, sovraccarico di liquidi con edema polmonare	ischemia miocardica	insufficienza cardiaca, torsioni di punta
Patologie vascolari		ipertensione, ipotensione, ischemia periferica, vasocostrizione periferica, pallore del viso	ischemia intestinale, cianosi periferica, vampate di calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dolore toracico, broncospasmo, distress respiratorio, insufficienza respiratoria	dispnea	
Patologie gastrointestinali		crampi addominali transitori, diarrea transitoria	nausea transitoria, vomito transitorio		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		pallore	linfangite		necrosi della cute non correlata alla sede di

					somministrazione
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		crampi addominali (nelle donne)			
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali					contrazioni uterine, riduzione del flusso sanguigno uterino
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				necrosi cutanea locale	

Durante le sperimentazioni cliniche e nella fase post-marketing sono stati segnalati molti casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmie ventricolari, comprese "Torsioni di punta" (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Nella fase 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 mai essere superata, poiché il rischio di effetti avversi gravi di natura circolatoria è dipendente dal dosaggio.

Una crisi ipertensiva acuta, in particolare in pazienti con ipertensione riconosciuta, può essere controllata con un alfa-bloccante di tipo vasodilatatorio, ad es. 150 microgrammi di clonidina per via endovenosa.

La bradicardia che richiede un intervento terapeutico deve essere trattata con atropina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati ormonali sistemici, ormoni del lobo posteriore dell'ipofisi, vasopressina ed analoghi, codice ATC: H01BA04

La terlipressina inibisce l'ipertensione portale riducendo al tempo stesso la circolazione ematica nei vasi portal. La terlipressina contrae la muscolatura liscia dell'esofago, comprimendo di conseguenza le varici esofagee.

Il preormone inattivo terlipressina rilascia lentamente lisina-vasopressina bioattiva. L'eliminazione metabolica è contemporanea, entro un periodo di 4-6 ore. Pertanto, le concentrazioni si mantengono costantemente al di sopra della dose efficace minima e al di sotto delle concentrazioni tossiche.

Gli effetti specifici della terlipressina sono valutati come segue:

Apparato gastrointestinale:

La terlipressina aumenta il tono delle cellule muscolari lisce vascolari ed extravascolari. L'aumento di resistenza vascolare arteriosa comporta la riduzione dell'ipervolemia splancica. La riduzione dell'afflusso di sangue arterioso comporta la diminuzione della pressione nella circolazione portale. Allo stesso tempo, i muscoli intestinali si contraggono, aumentando la motilità intestinale. Anche la parete muscolare dell'esofago si contrae determinando la chiusura delle varici indotte sperimentalmente.

Reni:

La terlipressina ha solo il 3% dell'effetto antidiuretico della vasopressina endogena. Questa attività residua non ha alcuna importanza clinica. La circolazione ematica renale non subisce effetti importanti in condizioni di normovolemia. Tuttavia, in condizioni di ipovolemia la circolazione ematica renale risulta aumentata.

Pressione arteriosa:

La terlipressina induce un lento effetto emodinamico della durata di 2-4 ore. Si registrano lievi aumenti della pressione arteriosa sistolica e diastolica. In pazienti affetti da ipertensione renale e sclerosi generalizzata dei vasi sanguigni è stato osservato un aumento più intenso della pressione arteriosa.

Cuore:

Nessuno studio ha segnalato effetti cardiotossici, nemmeno con dosaggio massimo di terlipressina. Gli effetti sul cuore, quali bradicardia, aritmia, insufficienza coronarica, sono probabilmente causati dalle azioni vasocostrittrici dirette o indirette della terlipressina.

Utero:

La terlipressina provoca una diminuzione significativa del flusso ematico endometriale e miometriale.

Cute:

L'effetto vasocostrittore della terlipressina provoca una diminuzione significativa della circolazione ematica cutanea. Tutti gli studi hanno riportato segni di evidente pallore sul volto e sul corpo.

In conclusione, le principali proprietà farmacologiche della terlipressina sono gli effetti emodinamici e gli effetti sulla muscolatura liscia. L'effetto di centralizzazione del sistema circolatorio in condizioni di ipovolemia è un effetto avverso desiderato nei pazienti con emorragie da varici esofagee.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'iniezione endovenosa in bolo, l'eliminazione di terlipressina segue la cinetica di secondo ordine. L'emivita plasmatica è stata calcolata in 8-12 minuti durante la fase di distribuzione (0-40 minuti) e 50-80 minuti durante la fase di eliminazione (40-180 minuti). Il rilascio di lisina-vasopressina viene mantenuto per almeno 180 minuti. A causa del distacco dei gruppi di glicina dalla terlipressina, la lisina-vasopressina viene rilasciata lentamente e raggiunge le concentrazioni massime a distanza di 120 minuti. L'urina contiene solo l'1% della terlipressina iniettata, percentuale che indica il metabolismo quasi completo da parte dell'endopeptidasi e dell'esopeptidasi del fegato e dei reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità a dose singola, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con terlipressina.

Alle dosi utilizzate nell'uomo, gli unici effetti osservati negli animali sono stati quelli attribuiti all'attività farmacologica della terlipressina.

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

A causa dell'effetto farmacologico sui muscoli lisci terlipressina può provocare l'aborto nel primo trimestre di gravidanza.

Uno studio embrio-fetale nei ratti ha dimostrato l'assenza di effetti avversi della terlipressina. Nei conigli si sono verificati aborti, probabilmente correlati alla tossicità materna ed erano presenti anomalie di ossificazione in un numero ridotto di feti e un unico caso isolato di palatoschisi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido acetico
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Acido cloridrico (per aggiustare il 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

Confezione integra: 24 mesi.
Una volta aperto il flaconcino, il prodotto deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.
Conservare nel flaconcino nel cartone esterno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro incolore, chiusi con tappo in gomma bromobutilica e sigillati con cappuccio flip-off in alluminio.
Ogni flaconcino contiene 5 ml o 10 ml di soluzione.
Confezioni: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso.
Nessuna istruzione particolare.
Smaltire la soluzione inutilizzata.
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

EVER Valinject GmbH

Oberburgau 3
4866 Unterach
Austria

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

AIC n. 044409011 - " 0,2 mg/ml soluzione iniettabile " 1 flaconcino in vetro da 5 ml
AIC n. 044409023 - " 0,2 mg/ml soluzione iniettabile " 5 flaconcini in vetro da 5 ml
AIC n. 044409035 - " 0,2 mg/ml soluzione iniettabile " 1 flaconcino in vetro da 10 ml
AIC n. 044409047 - " 0,2 mg/ml soluzione iniettabile " 5 flaconcini in vetro da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2025

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Il medicinale «Terlipressina Acetato Ever Pharma» nelle confezioni sottoindicate è classificato come segue:

Confezione: «0,2 mg/ml soluzione iniettabile» 5 flaconcini in vetro da 10 ml - A.I.C. n. 044409047 (in base 10);

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 183,89;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 303,49.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Terlipressina Acetato Ever Pharma» e' la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).