

TERLIPIN

Powder for injection



Composition:

Each vial contains:

Terlipressin acetate 1 mg equivalent to terlipressin 0.86 mg

Pharmacology:

Pharmacodynamics

Pharmacotherapeutic group: posterior pituitary lobe hormones (vasopressin and analogues) (H01BA04).

Terlipressin may be regarded as a circulating depot of lysine vasopressin. Following intravenous injection, three glycol moieties are enzymatically cleaved from the N-terminus to release lysine vasopressin.

The slowly released vasopressin reduces blood flow in the splanchnic circulation in a prolonged manner, thereby helping to control bleeding from ruptured esophageal varices.

Pharmacokinetics:

After injection of terlipressin 5, 10, 20 µg/kg, the body distribution and elimination half-life is 8–50 minutes, apparent volume of distribution 0.7 l/kg, and serum clearance rate 9 ml/kg/minute. The time interval between two injections should be four hours.

Indication:

Terlipressin is indicated for the treatment of bleeding esophageal varices.

Contraindications:

- Patients suffering from septic shock.
- Patients with known hypersensitivity to this product.
- Pregnant women.

Dosage and administration:

Dosage

Adults

Initially, an intravenous (IV) injection of 2 mg terlipressin is given every 4 hours. The treatment should be maintained until bleeding has been controlled for 24 hours, but up to a maximum of 48 hours. After the initial dose, the dose can be adjusted to 1 mg IV every 4 hours in patients with body weight <50 kg or if adverse effects occur.

Children and elderly

No data are available regarding dosage recommendation in these patient populations.

Administration

Dissolve 1 mg powder for injection in 5 ml 0.9% sodium chloride injection. Terlipressin is administered by slow intravenous injection (over 1 minute).

After reconstitution with 0.9% sodium chloride injection, the solution is stable for 12 hours at temperature 25°C. Terlipressin is only to be used under continuous monitoring of cardiovascular function (e.g., blood pressure, heart rate, and fluid balance) using intensive medical units.

Warnings and precautions:

- Blood pressure, heart rate, and fluid balance should be monitored during treatment.
- To avoid local necrosis at the injection site, the injection must be given intravenously.
- Caution should be exercised in treating patients with hypertension or recognized heart disease.
- In patients with septic shock with a low cardiac output, terlipressin should not be used.
- Children and the elderly
Particular caution should be exercised in the treatment of children and elderly patients, as experience is limited in these groups. There is no data available regarding dosage recommendation in these special patient categories.

Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Treatment with terlipressin during pregnancy is contraindicated. Terlipressin has been shown to cause uterine contractions and increased intrauterine pressure in early pregnancy and may decrease uterine blood flow. Terlipressin may have harmful effects on pregnancy and fetus.

Spontaneous abortion and malformation have been shown in rabbits after treatment with terlipressin acetate.

Breast-feeding

It is not known whether terlipressin is excreted in human breast milk. The excretion of terlipressin in milk has not been studied in animals. A risk to the suckling child cannot be excluded. A decision on whether to continue/discontinue breastfeeding or to continue/discontinue therapy with terlipressin should be made taking into account the benefit of breastfeeding to the child and the benefit of terlipressin therapy to the woman.

Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

Adverse reactions:

System organ class	Adverse reactions
Metabolism and nutrition disorders	Hyponatremia if fluid not monitored
Nervous system disorders	Headache
Cardiac disorders	Bradycardia
	Atrial fibrillation
	Ventricular extrasystoles
	Tachycardia
	Chest pain
	Myocardial infarction
	Fluid overload with pulmonary edema
	Torsade de pointes
	Cardiac failure
	Peripheral vasoconstriction
Vascular disorders	Peripheral ischemia
	Facial pallor
	Hypertension
	Intestinal ischemia
	Peripheral cyanosis
	Hot flushes
	Respiratory distress
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Respiratory failure
	Dyspnea
	Transient abdominal cramps
Gastrointestinal disorders	Transient diarrhea
	Transient nausea
	Transient vomiting
	Skin necrosis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uterine hypertonus
	Uterine ischemia
Pregnancy, puerperium, and perinatal conditions	Injection site necrosis
General disorders and administration site disorders	

Drug interactions:

- The hypotensive effect of nonselective beta-blockers on the portal vein is increased with terlipressin.
- Concomitant treatment with medicinal products with a known bradycardic effect (e.g., propofol, sufentanil) may lower the heart rate and cardiac output. These effects are due to reflexogenic inhibition of cardiac activity via the vagus nerve due to the elevated blood pressure.

Overdosage:

From the biological activity of terlipressin, it is likely that it would cause hypertension, with or without cardiac ischemia. The recommended dose (2 mg/4 hours) should not be exceeded as the risk of severe circulatory adverse effects is dose dependent.

Presentation and registration number:

Box, 1 vial x 1 mg; DK11952600144A1

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY.

STORE AT TEMPERATURES BETWEEN 2–8°C, PROTECT FROM LIGHT.

Manufactured by:

Hybio Pharmaceutical Co., Ltd.

2nd Luhui Rd, Kengzi Jinsha Community,
Pingshan District, Shenzhen, China

Imported by:

PT Dexa Medica

Palembang-Indonesia

TERLIPIN

Serbuk injeksi



Komposisi:

Tiap vial mengandung:

Terlipressin acetate 1 mg setara dengan *terlipressin* 0,86 mg

Farmakologi:

Farmakodinamika

Grup farmakoterapi: hormon pada lobus posterior hipofisis (*vasopressin* dan analog) (H01BA04).

Terlipressin dapat dianggap sebagai *circulating depot* dari *lysine vasopressin*. Setelah injeksi intravena, tiga bagian *glycyl* akan dipotong oleh enzim dari *N-terminus* hingga kemudian melepaskan *lysine vasopressin*. Pelepasan secara lambat dari *vasopressin* menurunkan aliran darah pada sirkulasi *splanchnic* dalam waktu yang lama, sehingga dapat membantu untuk mengontrol perdarahan akibat ruptur pada varises esofagus.

Farmakokinetika:

Setelah injeksi *terlipressin* 5, 10, 20 µg/kg, waktu paruh distribusi dan eliminasi tubuh adalah 8–50 menit, volume distribusi 0,7 l/kg, dan klirens serum 9 ml/kg/menit. Interval waktu antara dua injeksi yaitu empat jam.

Indikasi:

Terlipressin diindikasikan untuk pengobatan perdarahan varises esofagus.

Kontraindikasi:

- Pasien yang mengalami syok sepsis.
- Pasien dengan hipersensitivitas terhadap produk ini.
- Wanita hamil.

Dosis dan cara pemberian:

Dosis

Dewasa

Dosis awal injeksi intravena *terlipressin* 2 mg diberikan setiap 4 jam. Pengobatan harus dipertahankan sampai perdarahan dapat terkontrol selama 24 jam, tetapi sampai maksimal selama 48 jam. Setelah diberikan dosis awal, dosis dapat disesuaikan menjadi 1 mg IV setiap 4 jam pada pasien dengan berat badan kurang dari 50 kg atau jika terjadi efek samping.

Anak-anak dan pasien lanjut usia

Tidak tersedia data terkait rekomendasi dosis pada populasi pasien ini.

Cara pemberian:

Larutkan 1 mg serbuk injeksi dengan 5 ml injeksi *sodium chloride* 0,9%. *Terlipressin* diberikan melalui injeksi intravena lambat (lebih dari 1 menit).

Setelah direkonstitusi dengan injeksi *sodium chloride* 0,9%, larutan stabil selama 12 jam pada suhu 25°C.

Terlipressin hanya digunakan dengan pengawasan terus menerus terhadap fungsi kardiovaskular (seperti tekanan darah, denyut jantung, dan keseimbangan cairan) menggunakan unit medis intensif.

Peringatan dan perhatian:

- Tekanan darah, denyut jantung, dan keseimbangan cairan harus dimonitor selama terapi.
- Untuk menghindari nekrosis lokal pada tempat injeksi, injeksi harus diberikan secara intravena.
- Perhatian harus diberikan dalam mengobati pasien dengan hipertensi atau penyakit jantung.
- *Terlipressin* tidak boleh digunakan pada pasien syok sepsis dengan curah jantung rendah.
- Anak-anak dan pasien usia lanjut
Perhatian khusus harus diberikan pada pengobatan anak-anak dan pasien usia lanjut, karena pengalaman penggunaan pada kelompok ini terbatas. Tidak tersedia data terkait rekomendasi dosis pada kategori pasien ini.

Fertilitas, kehamilan dan laktasi

Kehamilan

Pengobatan dengan *terlipressin* selama kehamilan dikontraindikasikan. *Terlipressin* diketahui dapat menyebabkan kontraksi uterus dan meningkatkan tekanan intrauterine pada awal kehamilan serta dapat menurunkan aliran darah uterus. *Terlipressin* dapat menimbulkan efek yang berbahaya pada kehamilan dan fetus.

Abortus spontan dan malformasi terjadi pada kelinci setelah pengobatan dengan *terlipressin acetate*.

Menyusui

Tidak diketahui apakah *terlipressin* diekskresikan pada air susu ibu (ASI). Ekskresi *terlipressin* pada air susu belum diteliti pada hewan. Risiko pada anak yang sedang disusui tidak bisa diabaikan. Keputusan untuk melanjutkan/menghentikan menyusui atau untuk melanjutkan/menghentikan terapi dengan *terlipressin* harus mempertimbangkan manfaat menyusui untuk anak dan manfaat terapi *terlipressin* pada ibu yang sedang menyusui.

Efek pada kemampuan mengendarai dan menggunakan mesin

Tidak ada studi yang dilakukan mengenai efek pada kemampuan mengendarai dan menggunakan mesin.

Efek samping:

Kelas sistem organ	Efek samping
Gangguan metabolisme dan nutrisi	Hiponatremia jika cairan tidak dimonitor
Gangguan sistem saraf	Sakit kepala
Gangguan jantung	Bradikardia
	Fibrilasi atrium
	Ekstrasistole ventrikel
	Takikardia
	Nyeri dada
	Infark miokard
	Kelebihan cairan dengan edema paru
	<i>Torsade de pointes</i>
	Gagal jantung
Gangguan vaskular	Vasokonstriksi perifer
	Iskemia perifer
	Wajah pucat
	Hipertensi
	Iskemia intestinal
	Sianosis perifer
	<i>Hot flushes</i>
Gangguan pernapasan, toraks, dan mediastinum	Gangguan pernapasan
	Gagal napas
	Dispnea
Gangguan gastrointestinal	Kram abdominal sementara
	Diare bersifat sementara
	Mual bersifat sementara
	Muntah bersifat sementara
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	Nekrosis kulit
Kondisi kehamilan, puerperium, dan perinatal	Hipertonus uterus
	Iskemik uterus
Gangguan umum dan tempat pemberian	Nekrosis pada tempat injeksi

Interaksi obat:

- Efek hipotensi dari *beta-blocker* nonselektif pada vena porta meningkat dengan pemberian *terlipressin*.
- Penggunaan bersamaan dengan obat yang memberikan efek bradikardia (seperti *propofol*, *sufentanil*) dapat menurunkan denyut jantung dan curah jantung. Efek ini disebabkan oleh penghambatan refleksogenik pada aktivitas jantung melalui saraf vagus yang disebabkan oleh peningkatan tekanan darah.

Overdosis:

Berdasarkan aktivitas biologi *terlipressin*, diketahui *terlipressin* dapat menyebabkan hipertensi, dengan atau tanpa iskemia jantung. Dosis yang direkomendasikan (2 mg/4 jam) tidak boleh dilampaui karena risiko efek samping pada peredaran darah yang berat bergantung pada dosis.

Kemasan dan nomor registrasi:

Kotak, 1 vial x 1 mg; DKI1952600144A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER.

SIMPAN PADA SUHU ANTARA 2–8°C, TERLINDUNG DARI CAHAYA.

Diproduksi oleh:

Hybio Pharmaceutical Co., Ltd.

2nd Luhui Rd, Kengzi Jinsha Community,
Pingshan District, Shenzhen, China

Diimpor oleh:

PT DEXA MEDICA

Palembang-Indonesia

TERLIPIN

Serbuk injeksi



Baca seluruh isi *leaflet* dengan cermat sebelum Anda menggunakan obat ini.

- Dalam *leaflet* ini, tercantum informasi yang sering diajukan mengenai TERLIPIN, namun tidak seluruh informasi tercantum di sini. Jika Anda memiliki pertanyaan lanjutan yang tidak tertera dalam *leaflet*, tanyakan pada dokter atau apoteker Anda.
- Jika ada efek samping yang serius atau jika Anda mengamati efek samping yang tidak tercantum dalam *leaflet* ini, mohon sampaikan kepada dokter atau apoteker Anda.
- Obat ini hanya tersedia melalui resep dokter.
- Simpan *leaflet* ini. Anda mungkin membutuhkannya lagi.

Bagaimana pemerian TERLIPIN?

TERLIPIN merupakan sediaan serbuk injeksi yang berwarna hampir putih atau putih yang tersedia dalam kemasan vial.

Apa yang terkandung dalam TERLIPIN dan bagaimana cara kerjanya?

TERLIPIN mengandung zat aktif *terlipressin acetate* 1 mg yang dapat melepaskan suatu zat yaitu, *lysine vasopressin*. Zat tersebut akan menyebabkan penurunan aliran darah ke vena sehingga dapat membantu dalam mengendalikan perdarahan.

Untuk apa TERLIPIN digunakan?

TERLIPIN digunakan untuk mengobati perdarahan pada varises esofagus (saluran yang menghubungkan faring dengan lambung membesar karena peningkatan aliran darah). (II p.1-2, III p.1)

Berapa banyak dosis dan frekuensi penggunaan TERLIPIN?

TERLIPIN hanya digunakan di rumah sakit dan diberikan kepada Anda hanya oleh tenaga medis seperti dokter atau perawat. *Terlipressin* diberikan kepada Anda melalui injeksi intravena lambat (lebih dari 1 menit). *Terlipressin* harus segera diberikan kepada Anda dalam waktu tidak lebih dari 12 jam setelah dilarutkan dalam larutan injeksi *sodium chloride*. (III, IV)

Dosis awal *terlipressin* pada pasien dewasa yang digunakan adalah 2 mg diberikan setiap 4 jam. Pengobatan ini harus dipertahankan hingga perdarahan terkontrol selama maksimal 48 jam. Setelah diberikan dosis awal, dosis dapat disesuaikan menjadi 1 mg setiap 4 jam untuk pasien yang memiliki berat badan kurang dari 50 kg atau jika terjadi efek samping. Selama perawatan, tekanan darah, denyut jantung, keseimbangan cairan Anda harus selalu dalam pengawasan.

Apabila diberikan TERLIPIN lebih dari dosis yang dianjurkan

Gejala kelebihan dosis antara lain tekanan darah meningkat dengan atau tanpa gangguan jantung. Jika Anda merasa diberikan dosis TERLIPIN berlebih atau

mengalami gejala kelebihan dosis, segera hubungi dokter atau perawat. (III p.3-4, IV p.2)

Pada keadaan apa Anda tidak diperbolehkan menggunakan TERLIPIN?

Jangan menggunakan obat ini apabila Anda (II p.2, IV p.1):

- Memiliki riwayat syok sepsis karena *terlipressin*.
- Memiliki riwayat alergi terhadap *terlipressin*.
- Wanita hamil

Beberapa hal yang perlu Anda perhatikan bila menggunakan TERLIPIN:

- Tekanan darah, denyut jantung dan keseimbangan cairan harus diawasi selama terapi.
- Data penggunaan *terlipressin* pada anak-anak dan pasien usia lanjut masih belum tersedia. (II p.4)

Informasikan pada dokter, apoteker, atau perawat Anda sebelum atau ketika menggunakan TERLIPIN jika mengalami kondisi berikut:

- Anda memiliki riwayat tekanan darah tinggi (hipertensi). (II p.3, III p.2, IV p.1)
- Anda memiliki riwayat penyakit jantung. (II p.3)
- Anda memiliki syok septik (kondisi serius yang terjadi ketika infeksi menyebabkan penurunan tekanan darah dan aliran darah). (II p.3, III p.2, IV p.1)

Obat apa yang harus dihindari jika menggunakan TERLIPIN?

Informasikan pada dokter mengenai obat lain yang sedang Anda gunakan termasuk obat dengan resep, obat tanpa resep, vitamin dan suplemen herbal. Jika Anda mendapatkan terapi obat-obat di bawah ini, segera konsultasikan dengan dokter Anda:

- *Beta blocker* non selektif (obat untuk gangguan jantung). (II p.4, III p.2, IV p.2)
- Obat yang dapat memberikan efek denyut jantung melambat (seperti, *propofol* dan *sufentanil*)

Apakah TERLIPIN boleh digunakan pada wanita hamil dan menyusui?

TERLIPIN tidak boleh diberikan jika anda hamil karena dapat menyebabkan potensi bahaya terhadap janin.

TERLIPIN sebaiknya tidak digunakan selama masa menyusui, karena data data keamanan belum tersedia.

Konsultasikan dengan dokter, bila anda sedang hamil atau berencana untuk hamil atau menyusui, sebelum menggunakan TERLIPIN.

Apa saja efek yang tidak diinginkan yang mungkin terjadi?

Seperti obat pada umumnya, TERLIPIN dapat menyebabkan beberapa efek samping, meskipun tidak semua orang mengalaminya. Jika Anda mengalami salah satu efek samping berikut, segera informasikan kepada dokter karena Anda mungkin memerlukan perhatian medis dan perawatan di rumah sakit:

- Kadar natrium dalam darah rendah
- Sakit kepala

- Gangguan pada irama/denyut jantung, bentuk yang jarang dari denyut jantung cepat (*Torsade de pointes*), nyeri dada, serangan jantung, penimbunan cairan pada paru-paru dan gagal jantung.
- Penyempitan pembuluh darah pada bagian tepi tubuh, kurangnya aliran darah pada bagian tepi tubuh dan usus, wajah pucat, tekanan darah tinggi, perubahan warna menjadi kebiruan pada kulit dan selaput lendir dan *hot flush* (rasa panas di tubuh).
- Gangguan pernapasan, gagal napas dan sesak napas.
- Kram perut, diare, mual dan muntah.
- Kerusakan pada kulit
- Tingkat ketegangan pada otot rangka di uterus yang berlebihan, dan aliran darah ke uterus berkurang.
- Kerusakan kulit pada tempat injeksi.

Bagaimana cara menyimpan TERLIPIN?

Jangan gunakan obat melewati batas kedaluwarsa yang tercantum pada kemasan. Simpan obat di antara suhu 2-8°C dan terlindung dari cahaya. (II p.1)

Kemasan dan nomor izin edar:

Kotak, 1 vial x 1 mg; DK11952600144A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER.

Diproduksi oleh

Hybio Pharmaceutical Co., Ltd.

2nd Luhui Rd, Kengzi Jinsha Community,
Pingshan District, Shenzhen, China

Diimpor oleh

PT Dexa Medica

Palembang-Indonesia

Tanggal perubahan:

Januari 2019

=====

References:

- I. Description of the Drug Product TERLIPIN
- II. PIL Glypressin injection - eMC
- III. PI TERLIPIN
- IV. Email POM per tgl 28 Dec 2018