

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Terlipressini acetat EVER Pharma, 0,2 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg terlipresyny octanu (*Terlipressini acetat*), co odpowiada 0,85 mg terlipresyny.

10 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 2 mg terlipresyny octanu (*Terlipressini acetat*), co odpowiada 1,7 mg terlipresyny.

Każdy mL zawiera 0,2 mg terlipresyny octanu (*Terlipressini acetat*), co odpowiada 0,17 mg terlipresyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy mL zawiera 3,68 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrysty, bezbarwny roztwór wodny o pH 4-5 i osmolarności 270-330 mOsm/L.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie krwawienia z żyłaków przełyku.

Leczenie nagłych przypadków zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1, zgodnie z kryteriami IAC (*International Ascites Club*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

1. Krótkotrwałe leczenie krwawienia z żyłaków przełyku:

Terlipresynę podaje się w leczeniu ratunkowym ostrego krwawienia z żyłaków przełyku, do czasu dostępności terapii endoskopowej. Dalsze stosowanie terlipresyny w leczeniu żyłaków przełyku jest zwykle leczeniem uzupełniającym do hemostazy endoskopowej.

Dawka początkowa: zalecana początkowa dawka wynosi od 1 do 2 mg octanu terlipresyny* (co odpowiada 5 do 10 mL roztworu), podawane w dowolnym wstrzyknięciu dożylnym.

W zależności od masy ciała pacjenta, dawkę można dostosować w następujący sposób:

- masa ciała poniżej 50 kg:	1 mg octanu terlipresyny (5 mL)
- masa ciała od 50 kg do 70 kg:	1,5 mg octanu terlipresyny (7,5 mL)

- masa ciała powyżej 70 kg:	2 mg octanu terlipresyny (10 mL)
-----------------------------	----------------------------------

Dawka podtrzymująca: po podaniu początkowego wstrzyknięcia, dawkę octanu terlipresyny można zmniejszyć do 1 mg co 4 do 6 godzin.

* 1 do 2 mg octanu terlipresyny odpowiada 0,85 mg do 1,7 mg terlipresyny.

Przybliżona wartość maksymalnej dawki dobowej produktu leczniczego Terlipressini acetat EVER Pharma wynosi 120 mikrogramów octanu terlipresyny na kg masy ciała.

Leczenie należy ograniczyć do 2 – 3 dni, odpowiednio do przebiegu choroby.

Wstrzyknięcie dożylnie należy wykonywać w ciągu jednej minuty.

2. Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1:

1 mg octanu terlipresyny we wstrzyknięciu dożylnym co 6 godzin, przez co najmniej 3 dni. Jeśli po 3 dniach leczenia stężenie kreatyniny w surowicy krwi obniżyło się o mniej niż 30% w stosunku do wartości wyjściowej, należy rozważyć zwiększenie dawki do 2 mg co 6 godzin.

Leczenie terlipresyną należy przerwać w przypadku braku odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanego jako obniżenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w dniu 7. mniejsze niż 30% w stosunku do wartości wyjściowej), lub u pacjentów z pełną odpowiedzią (stężenie kreatyniny w surowicy krwi mniejsze niż 1,5 mg/dL przez co najmniej dwa kolejne dni).

W przypadku pacjentów wykazujących niepełną odpowiedź (obniżenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi co najmniej o 30% w stosunku do wartości początkowej, ale bez uzyskania wartości poniżej 1,5 mg/dL w dniu 7.), leczenie terlipresyną można kontynuować maksymalnie przez 14 dni.

W większości badań klinicznych uzasadniających stosowanie terlipresyny w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego, podawano jednocześnie ludzką albuminę w dawce 1 g/kg masy ciała w pierwszym dniu, a następnie w dawce 20 - 40 g/dobę.

Zwykle czas trwania leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego wynosi 7 dni, maksymalny, zalecany czas trwania leczenia wynosi 14 dni.

Osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Terlipressini acetat EVER Pharma należy stosować ostrożnie u osób w wieku powyżej 70 lat (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Terlipressini acetat EVER Pharma u dzieci i młodzieży, ze względu na brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

Produkt leczniczy Terlipressini acetat EVER Pharma należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1

Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek, tj. z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), chyba że przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1

Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, zdefiniowaną jako ostrą, nałożoną na przewlekłą niewydolność wątroby (ang. *Acute on Chronic Liver Failure, ACLF*)

stopnia 3 i (lub) z liczbą punktów w skali MELD (ang. *Model for End-stage Liver Disease*) wynoszącą ≥ 39 , chyba że przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Wyłącznie podanie dożylnie. Przed podaniem roztwór należy obejrzeć. Nie stosować produktu leczniczego Terlipressini acetat EVER Pharma w przypadku obecności jakichkolwiek cząstek lub zabarwienia.

Wymaganą do podania objętość należy pobrać z fiolki za pomocą strzykawki.

Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1

Jako alternatywę do podawania w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie), terlipresynę można stosować w ciągłej infuzji dożylniej (iv.), rozpoczynając od dawki wynoszącej 2 mg octanu terlipresyny, podawanej przez 24 godziny i zwiększając ją do dawki maksymalnej 12 mg octanu terlipresyny, podawanej przez 24 godziny. Podawanie terlipresyny w postaci ciągłej infuzji dożylniej może wiązać się z mniejszą częstością występowania ciężkich działań niepożądanych niż po podaniu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) (patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy należy podawać pod specjalistycznym nadzorem, w jednostkach wyposażonych w sprzęt do regularnego monitorowania układu krążenia, hematologii i elektrolitów.

Produkt leczniczy Terlipressini acetat EVER Pharma należy stosować z ostrożnością i ściśle monitorując pacjenta w następujących przypadkach:

- wstrząs septyczny,
- astma oskrzelowa, zaburzenia układu oddechowego,
- nie leczone skutecznie nadciśnienie tętnicze,
- choroby naczyń mózgowych lub obwodowych,
- występujące wcześniej drgawki,
- zaburzenia rytmu serca,
- choroba wieńcowa lub przebyty zawał serca,
- przewlekła niewydolność nerek,
- pacjenci w podeszłym wieku, powyżej 70 lat, ponieważ doświadczenie w tej grupie pacjentów jest ograniczone.

Również u pacjentów z hipowolemią często występuje nasilone zwężenie naczyń oraz nietypowe reakcje ze strony serca.

Terlipresyna wykazuje słabe działanie antydiuretyczne (tylko 3% efektu antydiuretycznego naturalnej wazopresyny), dlatego pacjentów z wywiadem dotyczącym zaburzeń metabolizmu elektrolitów należy monitorować w celu wykrycia ewentualnej hiponatremii i hipokaliemii.

W nagłych przypadkach, wymagających natychmiastowego leczenia, przed odesłaniem pacjenta do szpitala należy rozważyć objawy hipowolemii.

Terlipresyna nie ma wpływu na krwawienia tętnicze.

W celu uniknięcia miejscowej martwicy w miejscu podania, wstrzyknięcie musi być podane dożylnie.

Martwica skóry:

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono kilka przypadków niedokrwienia i martwicy skóry niezwiązanych z miejscem wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że u pacjentów z obwodowym nadciśnieniem żylnym lub z chorobliwą otyłością występuje większa skłonność do tej reakcji. W związku z tym należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania terlipresyny u tych pacjentów.

Torsade de pointes:

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano kilka przypadków wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). W większości przypadków u pacjentów występowały czynniki predysponujące, takie jak wyjściowe wydłużenie odstępu QT, zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia) lub jednoczesne stosowanie leków powodujących wydłużenie odstępu QT. W związku z tym, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania terlipresyny u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, zaburzeniami równowagi elektrolitowej, stosujących jednocześnie leki, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, takie jak leki przeciwyrtmiczne klasy IA i III, erytromycyna, niektóre leki przeciwhistaminowe i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub leki, które mogą powodować hipokaliemię albo hipomagneznię (np. niektóre leki moczopędne) (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie podczas leczenia

Podczas leczenia należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, czynność serca, wysycenie krwi tlenem (saturację), stężenie sodu i potasu w surowicy krwi oraz równowagę płynów. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentami z chorobami układu krążenia lub płuc, ponieważ terlipresyna może powodować niedokrwienie i przekrwienie naczyń płucnych.

Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1

Przed zastosowaniem terlipresyny w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego należy potwierdzić, że pacjent ma ostrą, czynnościową niewydolność nerek nie reagującą na odpowiednie leczenie zwiększające objętość osocza.

Zaburzenia czynności nerek

Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek, tj. z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dL), leczonych terlipresyną z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1, chyba że przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W badaniach klinicznych obserwowano zmniejszoną skuteczność w ustępowaniu zespołu wątrobowo-nerkowego, zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych i zwiększoną śmiertelność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, zdefiniowaną jako ostrą, nałożoną na przewlekłą niewydolność wątroby (ang. *Acute-on-Chronic Liver Failure*, ACLF) stopnia 3 i (lub) z liczbą punktów w skali MELD (ang. *Model for End-stage Liver Disease*) wynoszącą ≥ 39 , leczonych terlipresyną z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1, chyba że przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W badaniach klinicznych obserwowano zmniejszoną skuteczność w ustępowaniu zespołu wątrobowo-nerkowego, zwiększone ryzyko niewydolności oddechowej i zwiększoną śmiertelność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zdarzenia ze strony układu oddechowego

U pacjentów leczonych terlipresyną z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1, zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem, w tym niewydolność oddechową spowodowaną przeciążeniem objętościowym płynami. Pacjentów, u których wystąpiły trudności z oddychaniem lub nasilenie choroby układu oddechowego, należy ustabilizować przed podaniem pierwszej dawki terlipresyny. Należy zachować ostrożność podczas podawania terlipresyny jednocześnie z albuminą ludzką stosowaną jako standardowe leczenie zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych niewydolności oddechowej lub przeciążenia

objętościowego płynami, należy rozważyć zmniejszenie dawki albuminy ludzkiej. Jeśli objawy ze strony układu oddechowego są ciężkie lub nie ustępują, należy przerwać leczenie terlipresyną.

Posocznica i (lub) wstrząs septyczny

U pacjentów leczonych terlipresyną z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1 zgłaszano przypadki posocznicy i (lub) wstrząsu septycznego, w tym przypadki zakończone zgonem. Pacjentów należy codziennie monitorować pod kątem wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych, które mogą wskazywać na rozwój zakażenia.

Szczególne populacje

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia dzieci, młodzieży i osób w podeszłym wieku, ponieważ doświadczenie w tych grupach wiekowych jest ograniczone i nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, aby można było określić zalecane dawkowanie w tych grupach pacjentów.

Produkt leczniczy Terlipressini acetat EVER Pharma zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera 3,68 mg sodu na mL, co odpowiada 0,18% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Terlipresyna nasila działanie hipotensyjne nieselektywnych beta-adrenolityków w obrębie żyły wrotnej.

Zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca wywołane leczeniem można przypisać hamowaniu odruchowej aktywności serca przez nerw błędny w wyniku zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi. Skojarzone leczenie lekami, o których wiadomo, że wywołują bradykardię (np. propofol, sufentanył) może spowodować ciężką bradykardię.

Terlipresyna może wywołać komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.8). W związku z tym, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania terlipresyny u pacjentów z wydłużenia odstępu QT w wywiadzie, zaburzeniami równowagi elektrolitowej, stosujących jednocześnie leki, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, takie jak leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, erytromycyna, niektóre leki przeciwhistaminowe i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub leki, które mogą powodować hipokaliemię albo hipomagnezmię (np. niektóre leki moczopędne).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Terlipressini acetat EVER Pharma jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży, ponieważ wykazano, że terlipresyna wywołuje skurcze macicy i zwiększa ciśnienie wewnątrzmaciczne we wczesnej ciąży oraz może zmniejszać przepływ krwi w macicy. Terlipresyna może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i płód. U królików, którym podawano terlipresynę, stwierdzono samoistne poronienia i zniekształcenie płodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy terlipresyna przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania terlipresyny do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy też przerwać leczenie terlipresyną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia terlipresyną dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Stosowanie produktu leczniczego Terlipressini acetat EVER Pharma (dożylnie w dawce 1 mg lub większej) w leczeniu krwawienia z żyłaków przełyku i leczeniu nagłych przypadków zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1 (zgodnie z kryteriami IAC) może być związane z występowaniem działań niepożądanych, wymienionych w Tabeli 1.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($\geq 10\ 000$ do $< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W tabeli znajdują się działania niepożądane, które wymienione są dwukrotnie, ponieważ określone częstości ich występowania są różne, w zależności od wskazań.

Tabela 1. Zgłoszone działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Posocznica i (lub) wstrząs septyczny ^a			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiponatremia	Hiperglikemia	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zaburzenia drgawkowe	Udar mózgu	
Zaburzenia serca		Komorowe i nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, bradykardia, objawy niedokrwienia serca obserwowane w EKG	Dławica piersiowa, ostre nadciśnienie tętnicze, szczególnie u pacjentów z występującym wcześniej nadciśnieniem tętniczym (na ogół, ciśnienie krwi zmniejsza się samoistnie), migotanie przedsionków, skurcze dodatkowe komorowe, tachykardia, ból w klatce piersiowej,	Niedokrwienie mięśnia sercowego	Niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>

			zawał mięśnia sercowego, przeładowanie płynami z obrzękiem płuc		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie, tętnicze, niedociśnienie, niedokrwienie obwodowe, skurcz naczyń obwodowych, błądność twarzy	Niedokrwienie jelit, sinica obwodowa, uderzenia gorąca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niewydolność oddechowa ^a , duszność ^a	Obrzęk płuc ^a , ostre wyczerpanie oddechowe ^a	Ból w klatce piersiowej, skurcz oskrzeli, ostre wyczerpanie oddechowe ^b , niewydolność oddechowa ^b , obrzęk płuc ^b	Duszność ^b	
Zaburzenia żołądka i jelit		Przemijające skurcze brzucha, przemijająca biegunka	Przemijające nudności, przemijające wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Błądność	Zapalenie naczyń chłonnych		Martwica skóry niezwiązana z miejscem podania
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Skurcze brzucha (u kobiet)			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Skurcz macicy, zmniejszony przepływ krwi w macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Miejscowa martwica skóry	

^a Dotyczy zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1. Częstości występowania oszacowano na podstawie zbiorczej analizy populacyjnej danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach klinicznych OT-0401, REVERSE i CONFIRM.

^b Dotyczy inne zatwierdzone wskazania, za wyjątkiem zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłoszono kilka przypadków wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłoszono kilka przypadków niedokrwienia skóry i martwicy, niezwiązanych z miejscem wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo związane ze sposobem podawania

Wyniki dedykowanego, randomizowanego, kontrolowanego, wielośrodkowego badania klinicznego wskazują, że podawanie terlipresyny w postaci ciągłej infuzji dożylniej może być związane z mniejszą częstością występowania ciężkich działań niepożądanych niż po podaniu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nigdy nie należy przekraczać zalecanej dawki, ponieważ ryzyko poważnych działań niepożądanych ze strony układu krążenia zależy od wielkości dawki.

W przypadku ostrego przełomu nadciśnieniowego, szczególnie u pacjentów z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem tętniczym krwi, należy podać rozszerzające naczynia leki alfa-adrenolityczne, np. 150 mg klonidyny dożylnie.

W przypadku wystąpienia bradykardii należy podać atropinę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: ogólnoustrojowe preparaty hormonalne, hormony tylnego płata przysadki mózgowej, wazopresyna i jej analogi. Kod ATC: H01BA04.

Terlipresyna hamuje nadciśnienie wrotne, powodując jednocześnie zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach krążenia wrotnego. Terlipresyna wywołuje skurcz mięśni gładkich, co prowadzi do następującego zwężenia żyłaków przełyku.

Nieaktywny hormon, terlipresyna uwalnia powoli aktywną biologicznie lizyno-wazopresynę. Równocześnie, w ciągu 4-6 godzin, zachodzi eliminacja. Dlatego też, stężenie pozostaje stale powyżej minimalnej skutecznej dawki, a poniżej stężeń toksycznych.

Ocenia się, że swoiste działania terlipresyny przedstawiają się w następujący sposób:

Układ pokarmowy:

Terlipresyna zwiększa napięcie komórek mięśni gładkich w naczyniach i poza naczyniami krwionośnymi. Zwiększenie oporu naczyniowego w tętnicach prowadzi do zmniejszenia ilości krwi przepływającej przez obszar trzewny. Zmniejszenie dopływu krwi tętniczej prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi przez naczynia krążenia wrotnego. Jednocześnie, terlipresyna powoduje skurcz mięśni jelit, co zwiększa ruchliwość jelit. Skurczowi ulegają także mięśnie ściany przełyku, co prowadzi do zamknięcia doświadczalnie wywołanych żyłaków.

Nerki:

Terlipresyna wykazuje tylko 3% antydiuretycznego działania naturalnej wazopresyny. Ta resztkowa aktywność nie ma znaczenia klinicznego. Krążenie krwi w nerkach nie ulega znaczącym zmianom w stanie normowolemii. Jednakże, krążenie krwi w nerkach zmniejsza się w przypadku hiperwolemii.

Cięnienie krwi:

Terlipresyna wykazuje powolne działanie hemodynamiczne, które trwa 2-4 godziny. Powoduje łagodne zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Większy wzrost ciśnienia tętniczego krwi obserwowano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nerkopochodnym i uogólnioną miażdżycą naczyń krwionośnych.

Serce:

W żadnym z badań nie obserwowano toksycznego działania na serce, nawet po zastosowaniu największej dawki terlipresyny. Działania na serce, takie jak bradykardia, zaburzenia rytmu serca, niewydolność wieńcowa, wynikają prawdopodobnie z mechanizmów odruchowych lub bezpośredniego, zwężającego naczyń działania terlipresyny.

Macica:

Terlipresyna powoduje znaczne zmniejszenie przepływu krwi przez mięśniówkę macicy i endometrium.

Skóra:

Zwężające naczynia krwionośne działanie terlipresyny powoduje znaczne zmniejszenie przepływu krwi w skórze. We wszystkich badaniach zgłaszano widoczną błądź twarzą i ciała.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Porównanie podawania w ciągłej infuzji dożylniej oraz powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolus) podczas leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1 u pacjentów z marskością wątroby

W otwartym, randomizowanym, kontrolowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym oceniano bezpieczeństwo stosowania terlipresyny w ciągłej infuzji dożylniej w porównaniu z podawaniem w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie). Siedemdziesięciu ośmiu pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym typu 1 przydzielono losowo do grupy, w której podawano ciągłą infuzję dożylną w początkowej dawce 2 mg/dobę lub do grupy otrzymującej powolne wstrzyknięcie dożylnie (bolus) terlipresyny w dawce początkowej 0,5 mg co 4 godziny. W przypadku braku odpowiedzi, w obu grupach dawkę zwiększano stopniowo do dawki końcowej 12 mg/dobę. Albuminę podawano w tej samej dawce w obu grupach. Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w obu badanych grupach. Zarówno częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, jak i częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem były mniejsze w grupie pacjentów, którym podawano ciągłą infuzję dożylną niż w grupie otrzymującej powolne wstrzyknięcie dożylnie (bolus) (wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 12/34 pacjentów (35%) vs 23/37 pacjentów (62%), $p < 0,025$; ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 7/34 pacjentów (21%) vs 16/37 pacjentów (43%); $p < 0,05$). Wskaźnik odpowiedzi na terlipresynę nie różnił się istotnie statystycznie między grupami otrzymującymi ciągłą infuzję dożylną lub powolne wstrzyknięcie dożylnie (bolus) (76% vs 65%). Prawdopodobieństwo 90-dniowego przeżycia bez przeszczepu wątroby nie różniło się istotnie między grupą otrzymującą ciągłą infuzję dożylną, a grupą otrzymującą powolne wstrzyknięcie dożylnie (bolus) (53% vs 69%).

Podsumowując, główne właściwości farmakologiczne terlipresyny to jej działanie hemodynamiczne i wpływ na mięśnie gładkie. Działanie w postaci centralizacji krążenia w przypadku hipowolemii jest pożądanym skutkiem ubocznym u pacjentów z krwawieniem z żyłaków przełyku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu bolusa dożylnego, eliminacja terlipresyny przebiega zgodnie z kinetyką drugiego rzędu. Okres półtrwania w fazie dystrybucji (od 0. do 40. minuty) wynosi około 8-12 minut i 50-80 minut w fazie eliminacji (od 40. do 180. minuty). Uwalnianie lizyno-wazopresyny trwa przez co najmniej

180 minut. Lizyno-wazopresyny uwalnia się powoli w wyniku odłączenia grup glicylowych od terlipresyny, osiągając maksymalne stężenie po 120 minutach. W moczu występuje tylko 1% wstrzykniętej terlipresyny, co wskazuje na prawie całkowity metabolizm z udziałem endo- i egzogennych peptydaz wątroby i nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego terlipresyny.

Po zastosowaniu u zwierząt dawek zalecanych u ludzi, stwierdzono wyłącznie objawy wynikające z działania farmakologicznego terlipresyny.

W badaniach u zwierząt obserwowano następujące działania niepożądane, które mogą mieć wpływ na zastosowanie kliniczne produktu:

Ze względu na farmakologiczne działanie na mięśnie gładkie, terlipresyna może wywoływać poronienie w pierwszym trymestrze ciąży.

Badania nad zarodkami i płodami szczurów nie wykazały żadnych działań niepożądanych terlipresyny. U królików zdarzały się poronienia, prawdopodobnie związane z toksycznym wpływem na samice, a także zaburzenia kostnienia u małej liczby płodów oraz jeden odosobniony przypadek rozszczepienia podniebienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 24 miesiące
Po otwarciu fiolki produkt należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym wieczkiem typu „flip-off”.

Każda fiolka zawiera 5 mL lub 10 mL roztworu.

Wielkość opakowań: 1 x 5 mL, 5 x 5 mL, 1 x 10 mL, 5 x 10 mL.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tylko do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr.: 23660

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-01-03

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.09.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.05.2023