REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0,2 mg/ml soluţie injectabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

5 ml soluție injectabilă conțin acetat de terlipresină 1 mg corespunzând la terlipresină 0,85 mg.
10 ml de soluție injectabilă conțin acetat de terlipresină 2 mg corespunzând la terlipresină 1,7 mg.
Fiecare ml de soluție injectabilă conține acetat de terlipresină 0,2 mg, corespunzând la terlipresină 0,17 mg.

Excipient cu efect cunoscut:
Fiecare ml conține sodiu 3,68 mg.
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă
Soluţie apoasa, incolora cu pH de 4.0 – 5.0 şi osmolaritate de 270 - 330 mOsm/L.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul hemoragiei de la nivelul varicelor esofagiene.

Tratamentul de urgenţă al sindromului hepatorenal de tip 1, definit conform criteriilor stabilite de ICA (International Club of Ascites).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi
1) Managementul pe termen scurt al hemoragiilor de la nivelul varicelor esofagiene:

Administrarea de terlipresină este utilă în tratamentul de urgenţă pentru hemoragia acută de la nivelul varicelor esofagiene, pâna devine disponibilă terapia endoscopică. Ulterior, administrarea de terlipresină pentru tratamentul varicelor esofagiene este de obicei un tratament adjuvant al hemostazei prin endoscopie.

Doza inițială: Doza inițială recomandată este de 1 până la 2 mg de acetat de terlipresină* (echivalent la 5 până la 10 ml soluție) administrate prin injecție intravenoasă într-o anumită perioadă de timp.
În funcție de greutatea corporală a pacientului, doza poate fi ajustată după cum urmează:
- greutate mai mică de 50 kg: 1 mg acetat de terlipresină (5 ml)
- greutate 50 kg până la 70 kg: 1,5 mg acetat de terlipresină (7,5 ml)
- greutate de peste 70 kg: 2 mg acetat de terlipresină (10 ml).

Doza de întreținere: După injectarea inițială, doza poate fi redusă la 1 mg acetat de terlipresină la fiecare 4 până la 6 ore.

∗ 1 până la 2 mg de acetat de terlipresină corespunzând la 0,85 până la 1,7 mg terlipresină

Valoarea aproximativă pentru doza zilnică maximă de Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0,2 mg/ml soluţie injectabilă este de 120 µg acetat de terlipresină pe kg de greutate corporală.
Terapia trebuie să fie limitată la 2 - 3 zile în funcţie de evoluția afecțiunii.
Injecția intravenoasă trebuie administrată în curs de un minut.

2) În sindromul hepatorenal tip 1:

Un mg acetat de terlipresină se injectează i.v. la fiecare 6 ore, timp de cel puțin 3 zile. Dacă după 3 zile de tratament, scăderea creatininei serice este mai mică de 30% față de valoarea inițială, va trebui luată în considerare dublarea dozei la 2 mg la fiecare 6 ore.

Tratamentul cu terlipresină trebuie întrerupt dacă nu există un răspuns la tratament (definit ca scădere a creatininei serice sub 30% în ziua 7 faţă de valoarea iniţială) sau la pacienții cu răspuns complet (valori ale creatininei serice sub 1,5 mg/dl, timp de cel puțin două zile consecutive).

La pacienții cu răspuns incomplet (scăderea creatininei serice cu cel puțin 30% față de valoarea inițială, dar fără a ajunge la o valoare sub 1,5 mg/dl în ziua 7), tratamentul cu terlipresină poate fi menținut până la un maxim de 14 zile.

În majoritatea studiilor clinice care susțin utilizarea terlipresinei pentru tratamentul sindromului hepatorenal, s-a administrat albumină umană concomitent la o doză de 1 g/kg corp în prima zi și apoi doze de 20 - 40 g/zi.
Durata obișnuită a tratamentului sindromului hepatorenal este de 7 zile, durata maximă recomandată fiind de 14 zile.

Vârstnici
Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0,2 mg/ml soluţie injectabilă trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta peste 70 de ani (vezi pct 4.4).

Copii și adolescenți
Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0,2 mg/ml soluţie injectabilă nu este recomandat la copii și adolescenți, datorită experienţei insuficiente privind siguranța și eficacitatea (vezi pct 4.4).

Insuficiență renală
Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0,2 mg/ml soluţie injectabilă trebuie utilizat numai cu precauție la pacienții cu insuficiență renală cronică (vezi pct 4.4).
Sindrom hepatorenal tip I
Tratamentul cu terlipresină trebuie evitat la pacienții cu disfuncție renală severă, de exemplu creatinină serică ≥ 442µmol/L (5,0 mg/dL) cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscurile (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică
La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei.
Sindrom hepatorenal tip I
Tratamentul cu terlipresină trebuie evitat la pacienții cu boală hepatică severă definită ca Insuficiență Hepatică Acută suprapusă bolii hepatice Cronice (ACLF - Acute-on-Chronic Liver Failure) de grad 3 și/sau un scor Model pentru Boala Hepatică în stadiu Terminal (MELD - Model for End-stage Liver Disease) ≥39, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscurile (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare
Numai pentru administrare intravenoasă. Soluția trebuie verificată înainte de administrare. Nu utilizați Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0,2 mg/ml soluţie injectabilă în cazul în care conține particule sau prezintă modificări de culoare.

Pentru administrare, volumul necesar trebuie să fie extras din flacon cu o seringă.

Sindrom hepatorenal tip I
Ca alternativă la injectarea în bolus, terlipresina poate fi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă continuă (IV) cu o doză inițială de 2 mg acetat de terlipresină/24 ore și crescută la maximum 12 mg acetat de terlipresină/24 ore. Administrarea terlipresinei sub formă de perfuzie continuă IV poate fi asociată cu rate mai scăzute de evenimente adverse severe decât cu administrarea în bolus IV (vezi pct. 5.1).

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Sarcina

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

În principiu, utilizarea medicamentului ar trebui să se facă numai sub supravegherea unui specialist, în unități cu aparate pentru monitorizarea regulată a sistemului cardiovascular, a valorilor hematologice și ale electroliților.

Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0,2 mg/ml soluţie injectabilă trebuie utilizat numai cu prudență și sub monitorizare strictă a pacienților în următoarele cazuri:
- șoc septic
- astm bronșic, deficiențe respiratorii
- hipertensiune arterială necontrolată
- boli vasculare cerebrale sau periferice.
- episoade preexistente de convulsii.
- aritmii cardiace
- boli coronariene sau antecedente de infarct miocardic
- insuficiență renală cronică
- pacienți vârstnici cu vârsta peste 70 de ani, deoarece experiența este limitată pentru acest grup.

De asemenea, pacienții cu hipovolemie reacționează adesea cu o vasoconstricție marcată și reacții cardiace atipice.

Terlipresina are un efect antidiuretic slab (doar 3% din efectul antidiuretic al vasopresinei native), prin urmare, pacienții cu antecedente de tulburări ale echilibrului electrolitic trebuie monitorizați pentru o posibilă hiponatremie și hipokaliemie.

În situații de urgență care necesită tratament imediat înainte de a trimite pacientul la un spital trebuie să fie luate în considerare simptomele de hipovolemie.

Terlipresina nu are niciun efect asupra sângerării arteriale.

Pentru a evita necroza locală la locul de injectare, injecția trebuie administrată intravenos.

Necroza cutanată:
În perioada experienței de după punerea pe piață, au fost raportate mai multe cazuri de ischemie cutanată și necroză care nu aveau legătură cu locul de injectare (vezi pct 4.8). Pacienții cu hipertensiune venoasă periferică sau cu obezitate morbidă par sa aibă o tendință mai mare de a

manifesta această reacție. Prin urmare, este necesară prudență extremă când se administrează terlipresină la acești pacienți.

Torsada vârfurilor:
In timpul studiilor clinice și a experienței de după punerea pe piață, au fost raportate mai multe cazuri de prelungire a intervalului QT și aritmii ventriculare, inclusiv "torsada vârfurilor" (vezi pct 4.8). În cele mai multe cazuri, pacienții au avut factori predispozanți, cum ar fi prelungirea inițială a intervalului QT, dezechilibre ale concentrațiilor serice de electroliți (hipokaliemie, hipomagneziemie) sau medicație cu efect concomitent asupra prelungirii intervalului QT. Prin urmare, este necesară prudență extremă în utilizarea terlipresinei la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT, dezechilibre electrolitice, medicație concomitentă care poate prelungi intervalul QT, cum ar fi antiaritmicele clasa IA și III, eritromicină, anumite antihistaminice și antidepresive triciclice sau medicamente care pot determina hipokaliemie sau hipomagneziemie (de exemplu, anumite diuretice) (a se vedea pct. 4.5).

Monitorizarea în timpul tratamentului
În timpul tratamentului, este necesară monitorizarea regulată a tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace, a saturației de oxigen, a nivelurilor serice de sodiu și potasiu, precum și a echilibrului fluidelor. O atenție deosebită este necesară în abordarea clinică a pacienților cu boli cardiovasculare sau pulmonare, deoarece terlipresina poate induce ischemie și congestie vasculară pulmonară.

Sindrom hepatorenal tip I

Înainte de utilizarea terlipresinei pentru sindromul hepatorenal, trebuie să existe asigurarea că pacientul are o insuficiență renală funcțională acută și această insuficiență renală funcțională nu răspunde la o terapie adecvată de expansiune plasmatică.

Insuficiență renală
Terlipresina trebuie evitată la pacienții cu disfuncție renală avansată, adică creatinina serică inițială ≥ 442 µmol/L (5,0 mg/dL), atunci când este tratată cu terlipresină pentru sindromul hepatorenal de tip 1, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscurile. În studiile clinice au fost observate scăderea eficacității în inversarea sindromului hepatorenal, risc crescut de evenimente adverse și mortalitate crescută la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică
Terlipresina trebuie evitată la pacienții cu boală hepatică severă definită ca Insuficiență Hepatică Acută suprapusă bolii hepatice Cronice (ACLF) de grad 3 și/sau un scor Model pentru boala hepatică în stadiu terminal (MELD) ≥ 39, atunci când sunt tratați cu terlipresină pentru sindrom hepatorenal de tip 1, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscurile.
În studiile clinice au fost observate o eficacitate redusă în reversibilitatea sindromului hepatorenal, risc crescut de insuficiență respiratorie și mortalitate crescută la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Evenimente respiratorii
La pacienții tratați cu terlipresină pentru sindromul hepatorenal de tip 1 au fost raportate cazuri fatale de insuficienţă respiratorie, inclusiv insuficienţă respiratorie datorată supraîncărcării cu lichide. Pacienții cu un nou debut al dificultăților respiratorii sau cu agravarea bolii respiratorii trebuie stabilizați înainte de a primi prima doză de terlipresină.
Trebuie avută prudență atunci când terlipresina este administrată împreună cu albumina umană ca parte a standardului de îngrijire pentru sindromul hepatorenal de tip 1. În cazul semnelor sau simptomelor de insuficiență respiratorie sau supraîncărcare cu lichide, trebuie luată în considerare reducerea dozei de albumină umană.
Dacă simptomele respiratorii sunt severe sau nu se ameliorează, tratamentul cu terlipresină trebuie întrerupt.

Sepsis/ șoc septic

Cazuri de sepsis/șoc septic, inclusiv cazuri fatale, au fost raportate la pacienții tratați cu terlipresină pentru sindromul hepatorenal de tip 1. Pacienții trebuie monitorizați zilnic pentru orice semne sau simptome care sugerează infecție.

Grupe speciale de populație
Trebuie prudență deosebită în tratamentul copiilor, adolescenților și vârstnicilor, deoarece experiența este limitată și nu există date privind siguranța și eficacitatea în ceea ce privește recomandările de dozare la aceste grupe de populație.

Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0,2mg/ml soluție injectabilă conține sodiu.
Acest medicament conține sodiu 3,68 mg la 1 ml, echivalent la 0,18% doză maximă de sodiu recomandată de OMS pentru consumul zilnic de 2 g al unui adult.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Terlipresina crește efectul hipotensiv la nivelul venei porte al beta-blocantelor ne-selective. Reducerea frecvenței cardiace și a debitului cardiac provocat de tratament poate fi atribuit inhibării activității reflexogene cardiace prin nervul vag, ca urmare a creșterii presiunii sanguine. Tratamentul concomitent cu medicamente cunoscute că induc bradicardie (de exemplu propofol, sufentanil) poate duce la bradicardie severă.

Terlipresina poate declanșa aritmii ventriculare, inclusiv "torsada vârfurilor" (vezi pct 4.4 și 4.8). Prin urmare, este necesară prudență extremă în utilizarea terlipresinei la pacienții tratați concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT, cum ar fi antiaritmice clasa IA și III, eritromicină, anumite antihistaminice și antidepresive triciclice sau medicamente care pot determina hipokaliemie sau hipomagneziemie (de exemplu, unele diuretice).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0,2 mg/ml soluţie injectabilă este contraindicat în timpul sarcinii, deoarece s-a demonstrat că terlipresina provoacă contracții uterine și creșterea presiunii intrauterine la începutul sarcinii și poate scădea fluxul sanguin uterin. Terlipresina poate avea efecte dăunătoare asupra sarcinii și fătului. S-a evidențiat avort spontan și malformații la iepure după administrarea de terlipresină (vezi pct 5.3).

Alăptarea
Nu se ştie dacă terlipresina este excretată în laptele matern uman. Excreția terlipresinei în lapte nu a fost studiată la animale. Nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat. Trebuie luată o decizie de întrerupere a alăptării sau de întrerupere/ neutilizare a tratamentului cu terlipresină luând în considerare beneficiul privind alăptarea copilului și beneficiul tratamentului pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu există studii privind efectul asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Tratamentul hemoragiei de la nivelul varicelor esofagiene și tratamentul de urgență în sindrom hepatorenal de tip 1 (definit conform criteriilor stabilite IAC) cu Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0,2 mg/ml soluţie injectabilă (1 mg intravenos și mai mult) poate fi însoțit de reacțiile adverse din tabelul 1.

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție: Foarte frecvente (≥1 /10); Frecvente (≥1/100 și <1/10); Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100); Rare (≥1 / 10000 și <1/1000); Foarte rare (<1/10.000); cu frecvența necunoscută (care nu poate fi estimată din

datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Există reacții adverse care apar de două ori în tabel, deoarece frecvențele estimate diferă între indicații.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate

Baza de date MedDRA sisteme și organe (SOC)	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puțin frecvente**	**Rare**	**Cu frecvența necunoscută**
Infecții și infestări		Sepsis /șoc septic[a]			
Tulburări metabolice şi de nutriţie			hiponatriemie	hipoglicemie	
Tulburări ale sistemului nervos		cefalee	declanșarea unei tulburări convulsive	accident vascular cerebral	
Tulburări cardiace		aritmie ventriculară și supraventriculară, bradicardie, semne de ischemie pe ECG	angină pectorală, creștere bruscă a hipertensiunii arteriale, în special la pacienții care suferă deja de hipertensiune arterială (în general, aceasta scade spontan), fibrilație atrială, extrasistole ventriculare, tahicardie, dureri toracice, infarct miocardic, supraîncărcare lichidiană cu edem pulmonar	ischemie miocardică	insuficiență cardiacă, torsada vârfurilor
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, ischemie periferică, vasoconstricție periferică, paloare facială	ischemie intestinală, cianoză periferică, bufeuri		
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Insuficiență respiratorie[a], dispnee[a]	edem pulmonar[a], detresă respiratorie[a]	dureri în piept, bronhospasm, detresă respiratorie[b], insuficiență respiratorie[b]	Dispnee[b]	

			edem pulmonar[b]		
Tulburări gastro-intestinale		crampe abdominale tranzitorii, diaree tranzitorie	greață tranzitorie, vărsături tranzitorii		
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		paloare	limfangită		necroză cutanată care nu au legătură cu locul de administrare
Tulburări ale aparatului genital şi sânului		crampe abdominale (la femei)			
Condiţii în legătură cu sarcina, perioada puerperală şi perinatală					contracții uterine, scaderea fluxului sanguin uterin
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare				necroză cutanată locală	

[a] Se aplică sindromului hepatorenal de tip 1. Frecvențele sunt calculate pe baza populației de siguranță cumulate în studiile clinice OT-0401, REVERSE și CONFIRM.

[b]Aplicabil altor indicații aprobate în afară de sindromul hepatorenal de tip 1.

In cursul studiilor clinice și a experienței de după punerea pe piață, au fost raportate mai multe cazuri de prelungire a intervalului QT și aritmii ventriculare, inclusiv "torsada vârfurilor", (vezi pct 4.4 și 4.5).

În timpul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate mai multe cazuri de ischemie cutanată și necroză fără legătură cu locul de injectare (vezi pct 4.4).

Siguranța legată de metoda de administrare
Pe baza rezultatelor unui studiu multicentric, randomizat, controlat, administrarea terlipresinei sub formă de perfuzie IV continuă poate fi asociată cu rate mai scăzute de evenimente adverse severe decât cu administrarea în bolus IV (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Doza recomandată nu trebuie depășită în nici un caz, deoarece riscul de reacții adverse circulatorii severe, este dependentă de doză.

O criză de hipertensiune arterială, în special la pacienții cu hipertensiune arterială cunoscută poate fi controlată cu un alfa-blocant de tip vasodilatator, de exemplu 150 micrograme clonidină intravenos.

Bradicardia care necesită tratament trebuie tratată cu atropină.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente hormonale sistemice, hormoni ai lobului hipofizar posterior, vasopresina și analogi, codul ATC: H01BA04

Terlipresina inhibă hipertensiunea portală cu reducerea simultană a circulației sanguine în sistemul vascular port. Terlipresina contractă musculatura netedă esofagiană cu compresia consecutivă a varicelor esofagiene.

Pre-hormonul inactiv terlipresină, eliberează lent lizin-vasopresina bioactivă. Eliminarea metabolică are loc concomitent și într-un interval de 4-6 ore. De aceea, concentrațiile rămân în mod constant peste doza minimă eficientă și sub concentrațiile toxice.

Efectele specifice ale terlipresinei sunt evaluate după cum urmează:

Sistemul gastro-intestinal:
Terlipresina crește tonusul celulelor musculaturii netede vasculare și extravasculare. Creșterea rezistenței vasculare arteriale determină scăderea hipervolemiei splanhnice. Diminuarea alimentării cu sânge arterial duce la reducerea presiunii în circulația portă. Musculatura intestinală se contractă concomitent crescând motilitatea intestinală. Musculatura peretelui esofagului se contractă, de asemenea, determinând închiderea varicelor esofagiene induse experimental.

Rinichi:
Terlipresina are doar 3% efect antidiuretic față de vasopresina nativă. Această activitate reziduală nu are semnificație clinică. Circulația sanguină renală nu este afectată în mod semnificativ în condiții de volemie normală. Circulația sanguină renală este crescută, totuşi, în condiții de hipovolemie.

Tensiunea arterială:
Terlipresina induce un efect hemodinamic lent care dureaza 2-4 ore. Tensiunea arterială sistolică și diastolică crește ușor. Creștere mai intensă a tensiunii arteriale a fost observată la pacienții cu hipertensiune arterială renală și scleroză generalizată a vaselor de sânge.

Cord:
Toate studiile au raportat că nu au fost observate efecte cardio-toxice, nici chiar la cea mai mare doză de terlipresină. Influențe asupra inimii, cum ar fi bradicardie, aritmie, insuficiență coronariană, apar probabil din cauza efectelor reflexe sau constrictive vasculare directe ale terlipresinei.

Uter:
Terlipresina determină scăderea semnificativă a fluxului sanguin în miometru și endometru.

Cutanat:
Efectul vasoconstrictor al terlipresinei determină scăderea semnificativă a circulației sângelui la nivel cutanat. Toate studiile au raportat paloare evidentă la nivelul feţei si corpului.

Eficacitate și siguranță clinică
Perfuzie intravenoasă continuă versus bolusuri intravenoase în tratamentul sindromului hepatorenal de tip 1 la pacienții cu ciroză.

Siguranța perfuziei intravenoase continue cu terlipresină a fost comparată cu bolusul intravenos într-un studiu multicentric, randomizat, controlat.
Șaptezeci și opt de pacienți cu sindrom hepatorenal de tip 1 au fost repartizați aleatoriu fie la perfuzie intravenoasă continuă de acetat de terlipresină la doza inițială de 2 mg/zi, fie la bolusuri intravenoase de acetat de terlipresină la doza inițială de 0,5 mg la fiecare 4 ore. În caz de lipsă de răspuns, doza a fost crescută progresiv până la o doză finală de 12 mg/zi în ambele grupuri. Albumina a fost administrată în aceeași doză în ambele grupuri. Obiectivul principal a fost definit ca prevalența evenimentelor adverse (EA) legate de tratament între cele două grupuri. Atât rata totală a reacțiilor adverse legate de tratament, cât și a reacțiilor adverse severe asociate tratamentului au fost mai mici în grupul cu perfuzie continuă decât în grupul în bolus (toate EA legate de tratament: 12/34 pacienți (35%) față de 23/37 pacienți (62%), p<0,025. EA severe legate de tratament: 7/34 pacienți (21%) față de 16/37 pacienți (43%); p<0,05). Rata de răspuns la terlipresină nu a fost diferită semnificativ statistic între grupurile cu perfuzie continuă și în bolus (76% față de 65%). Probabilitatea de supraviețuire fără transplant de 90 de zile nu a fost semnificativ diferită între grupul cu perfuzie continuă și grupul cu bolus (53% vs 69%).

In concluzie, principalele proprietăți farmacologice ale terlipresinei sunt efectele hemodinamice și efectele sale asupra musculaturii netede. Efectul centralizat în condiții de hipovolemie este un efect secundar dorit la pacienții cu hemoragie la nivelul varicelor esofagiene.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

După administrarea terlipresinei în bolus prin injecție intravenoasă, eliminarea acesteia urmează o cinetică de ordinul doi. Timpul plasmatic de înjumătățire a fost calculat ca fiind 8-12 minute în timpul fazei de distribuție (0-40 minute) și 50-80 minute în timpul fazei de eliminare (40-180 minute). Eliberarea de lizin-vasopresină este menținută timp de cel puțin 180 de minute. Datorită clivajul grupărilor glicil din terlipresină, lizin-vasopresina este eliberată lent și atinge concentrații maxime după 120 de minute. Urina conține doar 1% din terlipresina injectată, ceea ce indică metabolismul aproape complet prin endo- și exo-peptidase la nivelul ficatului și rinichilor.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Pe baza studiilor convenționale de toxicitate în doză unică și doze repetate și de genotoxicitate, datele non-clinice nu au evidențiat un risc special pentru om. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu terlipresină.

La doze relevante pentru oameni, singurele efecte observate la animale au fost cele atribuite activității farmacologice a terlipresinei.

Reacțiile adverse observate în studiile în model animal, cu o posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:
Din cauza efectului său farmacologic asupra musculaturii netede, terlipresina poate induce avortul în primul trimestru de sarcină.

Un studiu embrio-fetal la șobolan a demonstrat ca nu au fost efecte adverse ale terlipresinei. La femelele de iepure au avut loc avorturi, probabil legate de toxicitatea maternă și au existat anomalii de osificare la un număr mic de fetuși și un singur caz izolat de palato-schizis.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Clorură de sodiu
Acid acetic glacial
Hhidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Nedeschise: 24 luni
Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschiderea flaconului.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).
A nu se congela.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră, închis cu dop de cauciuc bromobutilic și sigilat cu capac de aluminiu tip flip-off.
Fiecare flacon conține 5 ml sau 10 ml de soluție.
Mărimi de ambalaj: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Pentru administrare unică.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

14517/2022/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări - Ianuarie 2017
Data utimei reînnoiri a autorizaţiei: Iunie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2024