

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI 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 excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție apoasă, incoloră cu pH de 4.0 – 5.0 și osmolaritate de 270 - 330 mOsm/L.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hemoragiei de la nivelul varicelor esofagiene.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

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

Administrarea de terlipresină este utilă în tratamentul de urgență pentru hemoragia acută de la nivelul varicelor esofagiene, până 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 soluție injectabilă este de 120 µg acetat de terlipresină pe kg de greutate corporală. Terapia trebuie să fie limitată la 2 - 3 zile în funcție 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 față de valoarea inițială) 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 soluție 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 soluție injectabilă nu este recomandat la copii și adolescenți, datorită experienței insuficiente privind siguranța și eficacitatea (vezi pct 4.4).

Insuficiență renală

Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0.2 mg/ml soluție injectabilă trebuie utilizat numai cu precauție la pacienții cu insuficiență renală cronică (vezi pct 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

Numai pentru administrare intravenoasă. Soluția trebuie verificată înainte de administrare. Nu utilizați Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0.2 mg/ml soluție 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.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina

4.4 Atenționări și precauții 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 soluție 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.

Se recomandă monitorizarea permanentă a tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace, echilibrului concentrațiilor serice de sodiu și potasiu și fluidelor.

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.

Înainte de a utiliza terlipresina în tratamentul sindromului hepatorenal, trebuie să se verifice dacă pacientul are insuficiență renală funcțională acută și dacă această insuficiență renală funcțională nu răspunde la o terapie adecvată cu plasmă pentru creșterea volumului circulant.

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 să 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:

În 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).

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 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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 și alăptarea

Sarcina

Acetat de Terlipresină EVER Pharma 0.2 mg/ml soluție 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 știe 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 capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

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

4.8 Reacții 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 soluție 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 ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ 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.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate

Baza de date MedDRA sisteme și organe (SOC)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție			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 și mediastinale			dureri în piept, bronhospasm, detresă respiratorie, insuficiență respiratorie	dispnee	
Tulburări gastro-intestinale		crampe abdominale tranzitorii, diaree tranzitorie	greață tranzitorie, vărsături tranzitorii		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		paloare	limfangită		necroză cutanată care nu au

					legătură cu locul de administrare
Tulburări ale aparatului genital și sânului		crampe abdominale (la femei)			
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					contractii uterine, scaderea fluxului sanguin uterin
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				necroză cutanată locală	

În 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).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)

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.

Bradycardia care necesită tratament trebuie tratată cu atropină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți 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, totuși, în condiții de hipovolemie.

Tensiunea arterială:

Terlipresina induce un efect hemodinamic lent care durează 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 feței și corpului.

În 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 Proprietăți 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 clivajului 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 siguranță

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 feteși și un singur caz izolat de palato-schizis.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid acetic glacial
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența 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 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul 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 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru administrare unică.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14517/2022/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Ianuarie 2017

Data utimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2022