CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Terlipressin acetate Altan, 0,12 mg/ 1 mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY IILOŚCIOWY

Jedna ampułka 8,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg terlipresyny octanu, co odpowiada 0,85 mg terlipresyny.

Każdy ml zawiera 0,12 mg terlipresyny octanu, co odpowiada 0,1 mg terlipresyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sód.

Jedna ampułka zawiera 1,33 mmol (30,6 mg) sodu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przejrzysty, bezbarwny roztwór wodny o pH 3,0-4,5 i osmolalności 290-360 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie krwawienia z żylaków przełyku
- Leczenie doraźne zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1, zdefiniowanego zgodnie z kryterium ICA *(International Club of Ascites)*

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Leczenie krwawienia z żylaków przełyku

Zalecana dawka produktu leczniczego Terlipressin acetate Altan podawana w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) co 4 godziny, w zależności od masy ciała pacjenta, dawkę można dostosować w następujący sposób:

- masa ciała poniżej 50 kg: 1 mg (1 ampułka 8,5 ml);
- masa ciała od 50 kg do 70 kg: 1,5 mg (1,5 ampułki po 8,5 ml);
- masa ciała powyżej 70 kg: 2 mg (2 ampułki po 8,5 ml).

Leczenie należy kontynuować przez kolejne 24 godziny do momentu opanowania krwawienia lub przez maksymalny okres 48 godzin.

Ze względu na działania niepożądane, jeśli to konieczne, po podaniu początkowego wstrzyknięcia dawkę octanu terlipresyny można zmniejszyć do 1 mg (1 ampułka) co 4 godziny.
Przybliżona wartość maksymalnej dawki dobowej produktu leczniczego Terlipressin acetate

Altan wynosi 120 mikrogramów octanu terlipresyny na kg masy ciała.

Wstrzyknięcie dożylne należy wykonywać w ciągu jednej minuty.

Terlipresynę podaje się w nagłych przypadkach ostrego krwawienia z żylaków przełyku, do czasu dostępności terapii endoskopowej. Później, podawanie terlipresyny w leczeniu żylaków przełyku jest zwykle leczeniem uzupełniającym do hemostazy endoskopowej.

Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1:

Zalecana dawka to 1 mg (1 ampułka) octanu terlipresyny we wstrzyknięciu dożylnym co 6 godzin, przez co najmniej 3 dni. Jeśli po 3 dniach leczenia obniżenie stężenia kreatyniny w surowicy jest mniejsze niż 30% w stosunku do wartości wyjściowej, należy rozważyć zwiększenie dawki do 2 mg (2 ampułki) 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 wyjściowej, ale bez uzyskania wartości poniżej 1,5 mg/dl w dniu 7.), leczenie terlipresyną można kontynuować maksymalnie przez 14 dni.

W przypadku nawrotu zespołu wątrobowo-nerkowego po całkowitej odpowiedzi, leczenie terlipresyną można wznowić zgodnie z zaleceniem medycznym.

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, a maksymalny, zalecany czas trwania leczenia wynosi 14 dni.

Jako alternatywę do podawania w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie), terlipresynę można stosować w ciągłej infuzji dożylnej (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 dożylnej może wiązać się z mniejszą częstością występowania ciężkich działań niepożądanych niż po podaniu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) (patrz punkt 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Produkt leczniczy Terlipressin acetate Altan należy stosować ostrożnie u osób w wieku powyżej 70 lat (patrz punkt 4.4) z chorobą sercowo-naczyniową obecną bądź przebytą.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Terlipressin acetate Altan u dzieci i młodzieży, ze względu na brak wystarczających badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek
Produkt leczniczy Terlipressin acetate Altan należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby
Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1

Zaburzenie czynności nerek
Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek, tj. z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi ≥ 442 µmol/L (5,0 mg/dL), chyba że przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, zdefiniowaną jako stan ostry, 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
Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1: wstrzyknięcie dożylne lub wlew dożylny

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Terlipresynę należy stosować z ostrożnością w leczeniu pacjentów z:
- nadciśnieniem tętniczym,
- zaburzeniami rytmu serca,
- chorobami naczyń mózgowych, naczyń wieńcowych lub naczyń obwodowych,
- niewydolnością serca,
- przewlekłą niewydolnością nerek,
- astmą lub zaburzeniami układu oddechowego,
- u pacjentów w podeszłym wieku powyżej 70 lat.

Nie należy podawać terlipresyny pacjentom we wstrząsie septycznym z niskim rzutem serca.

Zaleca się specjalistyczny nadzór z ciągłym monitorowaniem czynności układu sercowo-naczyniowego, parametrów hematologicznych i stężenia elektrolitów we krwi, w placówkach wyposażonych w odpowiednie urządzenia.

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 pacjentów z chorobami układu krążenia lub płuc, ponieważ terlipresyna może powodować niedokrwienie i przekrwienie naczyń płucnych.

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

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe
U pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym (HRS) leczonych terlipresyną występowało większe ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, takich jak niedokrwienie mięśnia sercowego, arytmia, niedokrwienie jelit lub przeciążenie układu krążenia (patrz punkt 4.8). W związku z tym, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania terlipresyny u pacjentów z chorobami serca lub niedokrwieniem jelit w wywiadzie. Pacjenci leczeni terlipresyną z zespołem wątrobowo-nerkowym (HRS) powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia wczesnych oznak wystąpienia niedokrwienia lub niewydolności serca, arytmii i niedokrwienia jelit. Ponadto, ponieważ większość pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym HRS będzie leczonych jednocześnie albuminą, pacjenci powinni być również ściśle monitorowani w celu wykrycia jak najwcześniejszych objawów przeciążenia układu krążenia.

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 przeciwarytmiczne klasy IA i III, erytromycyna, niektóre leki przeciwhistaminowe i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub leki, które mogą powodować hipokaliemię albo hipomagnezemię (np. niektóre leki moczopędne) (patrz punkt 4.5).

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.

Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1

Zaburzenia czynności nerek
Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek, tj. z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 442 µmoL/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 stan ostry, nałożoną na przewlekłą niewydolność wątroby (ang. *Acute-on-Chronic Liver Failure*, ACLF) stopnia 3. i (lub) z liczbą punktów w skali MELD (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 w celu wykrycia wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych, które mogą wskazywać na rozwój zakażenia.

Ciąża
Podczas ciąży terlipresynę należy stosować tylko w przypadku zdecydowanej konieczności i zawsze pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz punkt 4.6).

Ten produkt leczniczy zawiera 1,33 mmol (30,6 mg) sodu w pojedynczej dawce (1 ampułka 8,5 ml). Odpowiada to 1,53% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu przez osobę dorosłą.

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, sufentanyl) 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 przeciwarytmiczne klasy IA i III, erytromycyna, niektóre leki przeciwhistaminowe i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub leki, które mogą powodować hipokaliemię albo hipomagnezemię (np. niektóre leki moczopędne).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność
Brak danych dotyczących płodności.

Ciąża
Stosowanie terlipresyny nie jest zalecane w okresie ciąży, ponieważ wykazano, że wywołuje skurcze macicy i zwiększa ciśnienie wewnątrzmaciczne we wczesnej ciąży oraz może zmniejszać przepływ krwi w macicy. Produkt leczniczy Terlipressin acetate Altan może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i płód.

U królików, którym podawano terlipresynę, stwierdzono samoistne poronienia i zniekształcenie płodu (patrz punkt 5.3).

Terlipresyna powinna być stosowana wyłącznie w istotnych wskazaniach, indywidualnie do każdego przypadku, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży kiedy krwawienia nie można opanować za pomocą terapii endoskopowej.

Karmienie piersią

Informacje o tym, czy terlipresyna przenika do mleka kobiecego, są niewystarczające.
Produktu leczniczego Terlipressin acetate Altan nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ≥1/10;
często ≥1/100 do <1/10;
niezbyt często ≥1/1000 do <1/100;
rzadko ≥10 000 do <1/1000.
bardzo rzadko <1/10 000
nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w badaniach klinicznych (częstość 1-10%) bladość, podwyższone ciśnienie krwi, ból brzucha, nudności, biegunka i ból głowy są spowodowane działaniem leku zwężającym naczynia krwionośne.
Działanie antydiuretyczne tego leku może powodować hiponatremię, jeśli nie kontroluje się równowagi płynów.

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

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 jeśli brak kontroli równowagi płynów		
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy			

Zaburzenia serca		Bradykardia	▪ Migotanie przedsionków ▪ Skurcze dodatkowe komorowe ▪ Tachykardia ▪ Ból w klatce piersiowej ▪ Zawał mięśnia sercowego ▪ Przeładowanie płynami z obrzękiem płuc		▪ Zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes* ▪ Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		▪ Skurcz naczyń obwodowych ▪ Niedokrwienie obwodowe ▪ Bladość twarzy ▪ Nadciśnienie	▪ Niedokrwienie jelit ▪ Sinica obwodowa ▪ Uderzenia gorąca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	▪ Niewydolność oddechowa[a] ▪ Duszność[a]	▪ Obrzęk płuc[a] ▪ Zespół ostrego wyczerpania oddechowego[a]	▪ Zespół ostrego wyczerpania oddechowego[b] ▪ Niewydolność oddechowa[b] ▪ Obrzęk płuc[b]	▪ Duszność[b]	
Zaburzenia żołądka i jelit		▪ Przemijające skurcze brzuszne ▪ Przemijająca biegunka	▪ Przemijające nudności ▪ Przemijające wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					▪ Martwica skóry
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					▪ Skurcz macicy ▪ Zmniejszony przepływ krwi w macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			▪ Martwica w miejscu wstrzyknięcia		

[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 leczenia krwotoków z przewodu pokarmowego z pękniętych żylaków przełykowo-żołądkowych.

Podczas badań klinicznych u pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym (HRS) leczonych terlipresyną zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych sercowo-naczyniowych, takich jak niedokrwienie mięśnia sercowego, arytmia, niedokrwienie jelit lub przeciążenie układu krążenia (patrz punkt 4.4).

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, wieloośrodkowego badania klinicznego wskazują, że podawanie terlipresyny w postaci ciągłej infuzji dożylnej 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 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 181C
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 układy krążenia zależy od wielkości dawki.

W przypadku ostrego przełomu nadciśnieniowego, zwłaszcza u pacjentów z rozpoznanym 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: wazopresyna i jej analogi. Kod ATC: H01BA04

Po wstrzyknięciu terlipresyna wywiera początkowe działanie własne, a następnie w wyniku enzymatycznego odszczepienia reszt glicyny, ulega przekształceniu do lizynowazopresyny. Uważa się, że dawki 1 mg i 2 mg skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi w żyle wrotnej i wywołują wyraźne zwężenie naczyń. Obniżenie ciśnienia wrotnego i przepływu krwi w żyle nieparzystej, która łączy się z dwiema żyłami głównymi, zachodzi stopniowo. Efekt mniejszej dawki zaczyna zanikać po trzech godzinach, natomiast dane hemodynamiczne pokazują, że dawka 2 mg jest skuteczniejsza niż 1 mg, ponieważ daje bardziej niezawodny efekt utrzymujący się do 4 godzin po podaniu.

Wydaje się, że terapeutyczne działanie terlipresyny w odwracaniu zespołu wątrobowo-nerkowego jest związane ze skurczem naczyń splanchnicznych, który zwiększa objętość krążącego osocza i perfuzję nerek u takich pacjentów.

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. Wzrost 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 żylaków wywołanych doświadczalnie.

Nerki:
Terlipresyna wykazuje tylko 3% antydiuretycznego działania naturalnej wazopresyny. Ta szczątkowa 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.

Ciśnienie 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 naczynia 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 bladość twarzy i ciała.

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 żylaków przełyku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Porównanie podawania w ciągłej infuzji dożylnej 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 dożylnej 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 octanu terlipresyny w początkowej dawce 2 mg/dobę lub do grupy otrzymującej powolne wstrzyknięcie dożylne (bolus) octanu 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 dożylne (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 dożylne (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 dożylne (bolus) (53% *vs* 69%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka przebiega według modelu dwukompartmentowego. Stwierdzono, że okres półtrwania wynosi około 40 minut, klirens metaboliczny około 9 ml/kg/min. a objętość dystrybucji około 0,5 l/kg.
Pożądane stężenie lizynowazopresyny pojawia się w osoczu po około 30 minutach i osiąga wartość maksymalną po 60 - 120 minutach od podania produktu leczniczego Terlipressin acetate Altan.

Z uwagi na 100% reakcji krzyżowych, nie są dostępne metody analizy radioimmunologicznej odróżniające terlipresynę od lizynowazopresyny.

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 w dawkach zalecanych u ludzi, po zastosowaniu u zwierząt stwierdzono jedynie objawy wynikające z działania farmakologicznego terlipresyny.

W badaniach na zwierzętach 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 lodowaty
Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

- Roztwory zasadowe
- Roztwory cukrów o właściwościach redukujących

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.
Produkt powinien być użyty natychmiast po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania po otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Terlipressin acetate Altan, 0,12 mg/ 1 mL, roztwór do wstrzykiwań jest pakowany w ampułki z bezbarwnego szkła (typ I) o pojemności 10 ml zawierające 8,5 ml roztworu i 1 mg terlipresyny octanu.

Opakowanie zawiera 5 ampułek po 8,5 mL roztworu, w tekturowym pudełku.

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

Wyłącznie do podania dożylnego.
Zużyć natychmiast po otwarciu ampułki.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide Nº 6, Portal 2, 1ª Planta, Oficina F. Edificio Prisma
Las Rozas, 28231 Madryt
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26049

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.10.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2026