

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Terlipressin SUN, 0,1 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulka zawiera 0,85 mg terlipresyny w postaci 1 mg terlipresyny octanu, w 8,5 mL roztworu do wstrzykiwań.

Każdy mL zawiera 0,1 mg terlipresyny w postaci 0,12 mg terlipresyny octanu, .

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól

Jedna ampulka zawiera 1,142 mmol (26,272 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty, bezbarwny roztwór wodny o pH 3,7-4,2 i osmolalności 290-360 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie krwawienia z żyłaków przełyku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dorośli

Zalecana początkowa dawka wynosi od 1 do 2 mg octanu terlipresyny * (co odpowiada 8,5 do 17 mL roztworu), podawane w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

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

- masa ciała poniżej 50 kg: 1 mg octanu terlipresyny (8,5 mL)
- masa ciała od 50 kg do 70 kg: 1,5 mg octanu terlipresyny (12,75 mL)
- masa ciała powyżej 70 kg: 2 mg octanu terlipresyny (17 mL)

Po podaniu początkowego wstrzyknięcia, dawkę octanu terlipresyny można zmniejszyć do 1 mg co 4 do 6 godzin.

Przybliżona wartość maksymalnej dawki dobowej produktu leczniczego Terlipressin SUN wynosi 120 mikrogramów octanu terlipresyny na kg masy ciała.

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

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

Osoby w podeszłym wieku

Terlipresynę należy stosować ostrożnie u osób w wieku powyżej 70 lat (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania terlipresyny u dzieci i młodzieży, ze względu na brak wystarczających badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

Terlipresynę 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.

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

Terlipresynę należy stosować z ostrożnością i ściśle monitorując pacjentów w następujących przypadkach:

- wstrząs septyczny;
- astma oskrzelowa, zaburzenia układu oddechowego;
- nie leczone skutecznie nadciśnienie tętnicze;
- choroby naczyń mózgowych lub obwodowych;
- zaburzenia rytmu serca;
- ostry zespół wieńcowy, choroba wieńcowa lub przebyty zawał serca;
- przewlekła niewydolność nerek;
- pacjenci w podeszłym wieku, powyżej 70 lat, ponieważ doświadczenie w tej grupie pacjentów jest ograniczone;
- ciąża (patrz punkt 4.6).

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.

Zaleca się ciągle monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi, tętna, stężenia sodu i potasu w surowicy krwi oraz równowagi płynów.

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

Terlipresyna nie ma wpływu na krwawienia z tętnic.

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 przeciwartmyczne 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).

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.

Ten produkt leczniczy zawiera 15,7 mmol (lub 361 mg) w pojedynczej dawce maksymalnej. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów wymagających diety niskosodowej.

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 wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, zaburzeniami równowagi elektrolitowej, stosujących jednocześnie leki, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, takie jak leki przeciwartmyczne 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

Ciąża

Terlipresyna jest przeciwwskazana do stosowania w okresie ciąży, ponieważ wykazano, że 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).

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy terlipresyna przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzano 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

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 ($< 1/10\ 000$)

nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Stosowanie terlipresyny (dożylnie w dawce 1 mg lub większej) w leczeniu krwawienia z żyłaków przełyku może być związane z występowaniem poniższych działań niepożądanych:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hiponatremia, jeśli stężenie płynów nie jest monitorowane

Bardzo rzadko: hiperglikemia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Niezbyt często: zaburzenia drgawkowe

Bardzo rzadko: udar mózgu

Zaburzenia serca

Często: komorowe i nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, bradykardia, objawy niedokrwienia serca obserwowane w EKG

Niezbyt często: dławica piersiowa, ostre nadciśnienie tętnicze krwi, 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, zawał mięśnia sercowego, przeładowanie płynami z obrzękiem płuc, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*

Bardzo rzadko: niedokrwienie mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe

Często: nadciśnienie, niedociśnienie, niedokrwienie obwodowe, skurcz naczyń obwodowych, błądność twarzy

Niezbyt często: niedokrwienie jelit, sinica obwodowa, uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: ból w klatce, piersiowej, skurcz oskrzeli, ostre wyczerpanie oddechowe, niewydolność oddechowa

Rzadko: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: przemijające skurcze brzucha, przemijająca biegunka

Niezbyt często: przemijające nudności, przemijające wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: bladość

Niezbyt często: zapalenie naczyń chłonnych, martwica skóry niezwiązana z miejscem podania

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: skurcze brzucha (u kobiet)

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Niezbyt często: nadmierny tonus macicy, niedokrwienie macicy

Nieznana: skurcz macicy, zmniejszony przepływ macicy w krwi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana: miejscowa martwica skóry

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).

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

e-mail: ndl@urpl.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 doustnie.

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.

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 błądź twarży 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 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-wazopresyna uwalnia się powoli w wyniku odłączenia grup glicyloowych 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 egzogennej 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. Po zastosowaniu u zwierząt dawek zalecanych u ludzi, stwierdzono wyłącznie 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.

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego terlipresyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty (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

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C-8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z przezroczystego szkła typu I z punktem przełamania OPC, w tekturowym pudełku.

5 ampułek po 8,5 mL roztworu

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO