

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Terlipresin acetát EVER Pharma 0,2 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pět ml injekčního roztoku obsahuje terlipresini acetat 1 mg odpovídající terlipressinum 0,85 mg.
Deset ml injekčního roztoku obsahuje terlipresini acetat 2 mg odpovídající terlipressinum 1,7 mg.
Jeden ml obsahuje terlipresini acetat 0,2 mg odpovídající terlipressinum 0,17 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 3,68 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý vodný roztok s pH 4,0-5,0 a osmolaritou 270-330 mosmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba krvácení z jícnových varixů.

Urgentní léčba hepatorenálního syndromu typu 1 podle definice IAC (International Ascites Club).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

1) Krátkodobá léčba krvácejících jícnových varixů

Podání terlipresinu slouží k urgentní léčbě akutního krvácení jícnových varixů, dokud není dostupná endoskopická léčba. Následně po endoskopickém zastavení krvácení slouží podání terlipresinu obvykle jako adjuvantní léčba jícnových varixů.

Úvodní dávka: Doporučená úvodní dávka je 1 až 2 mg terlipresin-acetátu[#] (odpovídající 5 až 10 ml injekčního roztoku) podaného intravenózní injekcí během 1 minuty.

V závislosti na tělesné hmotnosti pacienta může být dávka upravena následujícím způsobem:

- tělesná hmotnost nižší než 50 kg: 1 mg terlipresin-acetátu (5 ml)
- tělesná hmotnost 50 kg až 70 kg: 1,5 mg terlipresin-acetátu (7,5 ml)
- tělesná hmotnost vyšší než 70 kg: 2 mg terlipresin-acetátu (10 ml).

Udržovací dávka: Po úvodní injekci může být dávka snížena na 1 mg terlipresin-acetátu každých 4-6 hodin.

[#] 1 až 2 mg terlipresin-acetátu odpovídá 0,85 až 1,7 mg terlipresinu.

Přibližná hodnota maximální denní dávky přípravku Terlipresin acetát EVER Pharma je 120 mikrogramů terlipresin-acetátu na 1 kg tělesné hmotnosti. Léčba má být omezena na 2-3 dny s přihlédnutím k průběhu onemocnění. Intravenózní injekce má být podána během jedné minuty.

2) Léčba hepatorenálního syndromu typu 1

Intravenózní injekce 1 mg terlipresin-acetátu každých 6 hodin po dobu nejméně 3 dnů. Jestliže po 3 dnech léčby je snížení hladiny sérového kreatininu nižší než 30 % oproti výchozí hodnotě, musí být zváženo zdvojnásobení dávky na 2 mg každých 6 hodin.

Léčba terlipresinem má být přerušena, pokud není přítomna odpověď na léčbu (definovaná jako snížení hladiny sérového kreatininu oproti výchozí hodnotě o méně než 30 % 7. den) anebo u pacientů s úplnou odpovědí na léčbu (hodnoty sérového kreatininu nižší než 1,5 mg/dl nejméně po dobu 2 po sobě následujících dnů).

U pacientů vykazujících neúplnou odpověď (snížení hladiny sérového kreatininu nejméně o 30 % oproti výchozí hodnotě, ale bez dosažení hodnoty nižší než 1,5 mg/dl 7. den) může léčba terlipresinem pokračovat maximálně 14 dnů.

Ve většině klinických studií, které podporují použití terlipresinu v léčbě hepatorenálního syndromu, byl současně podáván lidský albumin v dávce 1 g/kg tělesné hmotnosti první den a následně v dávce 20-40 g/den.

Obvyklá délka trvání léčby hepatorenálního syndromu je 7 dnů, maximální doporučená délka trvání léčby je 14 dnů.

Starší pacienti

Přípravek Terlipresin acetát EVER Pharma musí být používán s opatrností u pacientů ve věku vyšším než 70 let (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Přípravek Terlipresin acetát EVER Pharma se nedoporučuje u dětí a dospívajících kvůli nedostatečné zkušenosti s bezpečností a účinností (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Terlipresin acetát EVER Pharma smí být u pacientů s chronickým renálním selháním použit pouze s opatrností (viz bod 4.4).

Hepatorenální syndrom typu 1

Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s pokročilým stádiem renálního selhávání, tzn. s výchozím sérovým kreatininem $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), pokud přínos nepřeváží riziko (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů se selháním jater není potřeba úprava dávky.

Hepatorenální syndrom typu 1

Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater definovanou jako akutní selhání jater nasedající na chronickou poruchu funkce jater (ACLF) 3. stupně a/nebo skóre modelu onemocnění jater v konečné fázi (MELD) ≥ 39 , pokud přínos nepřeváží riziko (viz bod 4.4).

Způsob podání

Pouze intravenózní podání. Před podáním je nutno roztok zkontrolovat. Nepoužívejte Terlipresin acetát EVER Pharma, pokud obsahuje částice nebo změnil barvu.

Pro podání má být příslušné množství roztoku odsáto z lahvičky injekční stříkačkou.

Hepatorenální syndrom typu 1

Jako alternativa k bolusové injekci lze terlipresin podávat jako kontinuální intravenózní infuzi s počáteční dávkou 2 mg terlipresin-acetátu /24 hodin a zvýšenou na maximálně 12 mg terlipresin-acetátu /24 hodin. Podávání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze může být spojeno s nižším výskytem závažných nežádoucích účinků než při podání intravenózního bolusu (viz bod 5.1).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití tohoto přípravku je v zásadě omezeno na podávání pod dohledem specialisty na nemocničním oddělení vybaveném pro monitorování kardiovaskulárního systému, hematologických hodnot a hladin elektrolytů.

Terlipresin acetát EVER Pharma smí být použit pouze s opatrností a za bedlivého sledování pacientů v následujících případech:

- septický šok
- asthma bronchiale, respirační insuficience
- nekontrolovaná hypertenze
- mozková nebo periferní cévní porucha
- záchvaty v anamnéze
- srdeční arytmie
- ischemická choroba srdeční nebo předchozí infarkt myokardu
- chronické onemocnění ledvin
- starší pacienti ve věku nad 70 let, protože zkušenost v této věkové skupině je omezená.

Rovněž pacienti s hypovolemií často reagují zvýšenou vazokonstrikcí a atypickými srdečními reakcemi.

Terlipresin má slabý antidiuretický účinek (pouze 3 % antidiuretického účinku přirozeného vazopresinu). Proto pacienti s anamnézou poruchy metabolismu elektrolytů mají být sledováni pro možnou hyponatremii a hypokalemii.

V urgentních situacích, které vyžadují okamžitou léčbu před transportem pacienta do nemocnice, musí být brány v úvahu příznaky hypovolemie.

Terlipresin nemá žádný vliv na arteriální krvácení.

Aby se zabránilo lokální nekróze v místě injekce, musí být injekce aplikována intravenózně.

Kožní nekróza

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů kožní ischemie a nekrózy bez vztahu k místu podání injekce (viz bod 4.8). Zdá se, že vyšší sklon k této reakci mají pacienti s periferní venózní hypertenzí nebo s morbidní obezitou. Proto je při podání terlipresinu těmto pacientům zapotřebí výjimečné opatrnosti.

Torsade de pointes

Během klinických studií a po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmí včetně „torsade de pointes“ (viz bod 4.8). Ve většině případů měli pacienti predisponující faktory jako výchozí prodloužení QT intervalu, poruchy rovnováhy

elektrolytů (hypokalemie, hypomagnesemie) anebo medikaci s vlivem na prodloužení QT intervalu. Proto je zapotřebí nejvyšší opatrnosti při použití terlipresinu u pacientů s anamnézou prodlouženého QT intervalu, abnormalitami elektrolytů, souběžnou medikací, která může prodloužit QT interval (jako jsou antiarytmika IA a III třídy, erythromycin, některá antihistaminika a tricyklická antidepresiva) nebo s medikací, která může způsobit hypokalemii nebo hypomagnesemii (např. některá diuretika) (viz bod 4.5).

Monitorování během léčby

Během léčby je zapotřebí pravidelné sledování krevního tlaku, srdeční frekvence, saturace kyslíkem, sérových hladin sodíku a draslíku, jakož i rovnováhy tekutin. Zvláštní pozornost je nutná při léčbě pacientů s kardiovaskulárním nebo plicním onemocněním, protože terlipresin může vyvolat ischemii a kongesci plicních cév.

Hepatorenální syndrom typu 1

Před použitím terlipresinu k léčbě hepatorenálního syndromu musí být zjištěno, že pacient má akutní funkční renální selhání a toto funkční renální selhání neodpovídá na vhodnou plazmatickou expanzní léčbu.

Porucha funkce ledvin

Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s pokročilým stádiem renálního selhávání, tzn. s výchozím sérovým kreatininem $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), pokud přínos nepřeváží riziko. V klinických studiích byla u této skupiny pacientů pozorována snížená účinnost při zvrácení hepatorenálního syndromu, zvýšené riziko nežádoucích účinků a zvýšená mortalita (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater definovanou jako akutní selhání jater nasedající na chronické poruchou funkce jater (ACLF) 3. stupně a/nebo skóre modelu onemocnění jater v konečné fázi (MELD) ≥ 39 , pokud přínos nepřeváží riziko. V klinických studiích byla v této skupině pacientů pozorována snížená účinnost při zvrácení hepatorenálního syndromu, zvýšené riziko respiračního selhání a zvýšená mortalita (viz bod 4.2).

Respirační události

U pacientů léčených terlipresinem na hepatorenální syndrom 1. typu byly hlášeny fatální případy respiračního selhání, včetně respiračního selhání v důsledku přetížení tekutinami. Pacienti s novým výskytem potíží s dýcháním nebo zhoršením respiračního onemocnění mají být před podáním první dávky terlipresinu stabilizováni. Při podávání terlipresinu spolu s lidským albuminem jako součást standardní péče o hepatorenální syndrom 1. typu je nutná opatrnost. V případě známek nebo příznaků respiračního selhání nebo přetížení tekutinami se má zvážit snížení dávky lidského albuminu. Pokud jsou respirační symptomy závažné nebo neustoupí, léčba terlipresinem má být přerušena.

Sepse / septický šok

U pacientů léčených terlipresinem na hepatorenální syndrom 1. typu byly hlášeny případy sepse/septického šoku, včetně fatálních případů. U pacientů je třeba denně sledovat jakékoli známky nebo příznaky naznačující infekci.

Zvláštní skupiny pacientů

Zvláštní opatrnost je třeba při léčbě dětí, dospívajících a starších pacientů, protože pro tuto populaci je pouze omezená zkušenost a nejsou dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti ve vztahu k doporučení dávky.

Terlipresin acetát EVER Pharma obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,68 mg sodíku v 1 ml, což odpovídá 0,18 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Terlipresin zvyšuje hypotenzní účinek neselektivních beta-blokátorů na portální žílu. Snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje způsobených léčbou může být připisováno inhibici reflexogenní aktivity srdce bloudivým nervem (nervus vagus) jako důsledek zvýšeného krevního tlaku. Souběžná léčba přípravky, o kterých je známo, že způsobují bradykardii (např. propofol, sufentanil), může způsobit závažnou bradykardii.

Terlipresin může spustit ventrikulární arytmie včetně „torsade de pointes“ (viz body 4.4 a 4.8). Proto je zapotřebí nejvyšší opatrnosti při použití terlipresinu u pacientů se souběžnou medikací, která může prodloužit QT interval (jako jsou antiarytmika IA a III třídy, erythromycin, některá antihistaminika a tricyklická antidepresiva) nebo s medikací, která může způsobit hypokalemii nebo hypomagnesemii (např. některá diuretika)

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Terlipresin acetát EVER Pharma je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3), protože bylo prokázáno, že terlipresin způsobuje kontrakce dělohy a zvýšený nitroděložní tlak v časném stádiu těhotenství a může snížit průtok krve dělohou. Terlipresin může mít škodlivé účinky na těhotenství a plod. U králíků se po léčbě terlipresinem objevily spontánní potrat a malformace (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se terlipresin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování terlipresinu do mateřského mléka u zvířat nebylo zkoumáno. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání terlipresinu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Léčba krvácejících jícnových varixů a urgentní léčba hepatorenálního syndromu typu 1 (definovaného podle kritérií IAC) přípravkem Terlipresin acetát EVER Pharma (intravenózní dávka 1 mg a více) může být doprovázena nežádoucími účinky uvedenými v Tabulce 1.

Četnost níže uvedených nežádoucích účinků je definována za použití následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny sestupně podle klesající závažnosti.

Některé nežádoucí účinky se v tabulce objevují dvakrát, protože odhadované frekvence se liší mezi indikacemi.

Tabulka 1 Hlášené nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
---------------------------------	-------------	-------	------------	--------	------------

Infekce a infestace		sepsse/septický šok ^a			
Poruchy metabolismu a výživy			hyponatremie	hyperglykemie	
Poruchy nervového systému		bolest hlavy	spuštění křečové poruchy	cévní mozková příhoda	
Srdeční poruchy		ventrikulární a supraventrikulární arytmie, bradykardie, známky ischemie na EKG	angina pectoris, nástup akutní hypertenze, zvláště u pacientů, již trpících hypertenzí (většinou spontánně poklesne), fibrilace síní, komorové extrasystoly, tachykardie, bolest na hrudi, infarkt myokardu, přetížení tekutinou s plicním edémem	ischemie myokardu	srdeční selhání, torsade de pointes
Cévní poruchy		hypertenze, hypotenze, periferní ischemie, periferní vazokonstrikce, bledost obličeje	intestinální ischemie, periferní cyanóza, návaly horka		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	respirační selhání ^a , dyspnoe ^a	plicní edém ^a , respirační tíseň ^a	bolest na hrudi, bronchospasmus, respirační tíseň ^b , respirační selhání ^b , plicní edém ^b	dyspnoe ^b	
Gastrointestinální poruchy		přechodné křeče v břiše, přechodný průjem	přechodná nauzea, přechodné zvracení		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		bledost	lymfangitida		kožní nekróza bez vztahu k místu podání
Poruchy reprodukčního systému a prsu		křeče v břiše (u žen)			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím					Hypertonus dělohy, snížený průtok krve dělohou

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				lokální kožní nekróza	
--	--	--	--	-----------------------	--

^a Vztahuje se na hepatorenální syndrom typu 1. Frekvence jsou vypočteny na základě souhrnné analýzy klinických údajů o bezpečnosti v klinických studiích OT-0401, REVERSE a CONFIRM.

^b Platí pro léčbu krvácení z jícnových varixů.

Během klinických studií a po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně „torsade de pointes“ (viz body 4.4 a 4.5).

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů kožní ischemie a nekrózy bez vztahu k místu podání injekce (viz bod 4.4).

Bezpečnost související se způsobem podání

Na základě výsledků ze specializované randomizované, kontrolované, multicentrické studie může být podávání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze spojené s nižším výskytem závažných nežádoucích účinků než při podání intravenózního bolusu (viz body 4.2 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Doporučená dávka nesmí být v žádném případě překročena, protože riziko závažných nežádoucích účinků na systémovou cirkulaci je závislé na dávce.

Výskyt akutní hypertenzní krize, zvláště u pacientů se známou hypertenzí, může být upraven vazodilatačním alfa-blokátorem, např. klonidinem 150 mikrogramů intravenózně.

Bradykardie vyžadující léčbu má být léčena atropinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a insulinů, hormony zadního laloku hypofýzy, vazopresin a analoga, ATC kód: H01BA04.

Terlipresin inhibuje portální hypertenzi současně se snížením krevní cirkulace v portálních cévách. Terlipresin vyvolává kontrakci hladké svaloviny jícnu s následnou kompresí jícnových varixů.

Neaktivní prohormon terlipresin pomalu uvolňuje biologicky aktivní lysin-vazopresin. Současně probíhá metabolická eliminace, která trvá 4 až 6 hodin. Proto koncentrace zůstávají nepřetržitě nad minimální účinnou dávkou a pod toxickými koncentracemi.

Specifické účinky terlipresinu jsou následovné:

Gastrointestinální systém:

Terlipresin zvyšuje tonus cévních i mimocévních hladkých svalových buněk. Zvýšení arteriální vaskulární rezistence vede ke snížení hypervolemie ve splanchnické oblasti. Snížení arteriálního

přívodu krve vede ke snížení tlaku v portálním oběhu. Současně dochází ke kontrakci hladké svaloviny střev, což zvyšuje střevní motilitu. Rovněž dochází ke kontrakci hladké svaloviny stěny jícnu, což vede k uzavření experimentálně navozených jícnových varixů.

Ledviny:

Terlipresin má pouze 3% antidiuretický účinek přirozeného vazopresinu. Tato reziduální aktivita nemá žádný klinický význam. Za normovolemických podmínek není renální cirkulace krve významně ovlivněna. Nicméně při hypovolemických podmínkách je renální cirkulace krve zvýšena.

Krevní tlak:

Terlipresin vyvolává pomalý hemodynamický účinek, který přetrvává 2 až 4 hodiny. Systolický a diastolický tlak se mírně zvyšují. Intenzivnější zvýšení krevního tlaku bylo pozorováno u pacientů s renální hypertenzí a generalizovanou (atero)sklerózou krevních cév.

Srdce:

Všechny studie hlásily, že nebyly pozorovány žádné kardiotoxické účinky ani při nejvyšších dávkách terlipresinu. Vlivy na srdce, jako bradykardie, arytmie, koronární insuficience, se objevují pravděpodobně kvůli reflexním nebo přímým vazokonstrikčním účinkům terlipresinu.

Děloha:

Terlipresin způsobuje významné snížení průtoku krve v myometriu a endometriu.

Kůže:

Vazokonstrikční účinek terlipresinu způsobuje signifikantní snížení krevního průtoku v kůži. Všechny studie hlásily viditelnou bledost obličeje a těla.

Klinická účinnost a bezpečnost

Kontinuální intravenózní infuze versus intravenózní bolusy při léčbě hepatorenálního syndromu 1. typu u pacientů s cirhózou

Bezpečnost kontinuální intravenózní infuze terlipresinu byla srovnávána s intravenózním bolusem v otevřené randomizované, kontrolované, multicentrické studii. Sedmdesát osm pacientů s hepatorenálním syndromem 1. typu bylo náhodně zařazeno buď k podání kontinuální intravenózní infuze terlipresin-acetátu v počáteční dávce 2 mg/den, nebo k podání intravenózních bolusů terlipresin-acetátu u v počáteční dávce 0,5 mg každé 4 hodiny. V případě žádné odpovědi se dávka postupně zvyšovala na konečnou dávku 12 mg/den v obou skupinách. Albumin byl podáván ve stejné dávce v obou skupinách. Primární cílový parametr byl definován jako prevalence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou mezi těmito dvěma skupinami. Celková míra NÚ souvisejících s léčbou, jakož i závažných nežádoucích účinků souvisejících s léčbou byla nižší ve skupině s kontinuální infuzí než ve skupině s bolusem (všechny nežádoucí účinky související s léčbou: 12/34 pacientů (35 %) oproti 23/37 pacientů (62 %), $p < 0,025$ Závažné nežádoucí účinky související s léčbou: 7/34 pacientů (21 %) oproti 16/37 pacientů (43 %); $p < 0,05$). Míra odpovědi na terlipresin se statisticky významně nelišila mezi skupinami s kontinuální infuzí a bolusovou skupinou (76 % oproti 65 %). Pravděpodobnost 90denního přežití bez transplantace se významně nelišila mezi skupinou s kontinuální infuzí a skupinou s bolusem (53 % oproti 69 %).

Závěrem hlavní farmakologické vlastnosti terlipresinu jsou jeho hemodynamické účinky a účinky na hladkou svalovinu. Centralizační účinek při hypovolemických podmínkách je žádoucím vedlejším účinkem u pacientů s krvácejícími jícnovými varixy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózní injekci bolusu terlipresinu lze eliminaci popsat kinetikou dvoukompartmentového modelu. Vypočítaný plazmatický poločas je 8-12 minut během distribuční fáze (0-40 minut) a 50-80 minut během eliminační fáze (40-180 minut). Uvolňování lysin-vazopresinu přetrvává nejméně 180 minut. Následkem odštěpení glycylových skupin z terlipresinu je pomalu uvolňován lysin-vazopresin, který dosahuje nejvyšší koncentrace po 120 minutách. V moči se nachází pouze 1 %

injekčně podaného terlipresinu, což naznačuje téměř úplnou metabolizaci prostřednictvím jaterních a renálních endo- a exopeptidáz.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenního potenciálu nebyly u terlipresinu provedeny.

V dávkách relevantních pro podání u člověka byly ve studiích na zvířatech pozorovány pouze účinky, které souvisejí s farmakologickou aktivitou terlipresinu.

Nežádoucí účinky pozorované ve studiích na zvířatech, které mohou být důležité pro klinické použití, byly následující:

Kvůli svému farmakologickému účinku na hladkou svalovinu může terlipresin vyvolat potrat v prvním trimestru.

Embryofetální studie na potkanech neprokázaly nežádoucí účinky terlipresinu. U králíků se objevily potraty, pravděpodobně ve vztahu k toxicitě u matky a u malého množství plodů byly pozorovány poruchy osifikace a jeden izolovaný případ rozštěpu patra.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina octová
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Před prvním otevřením: 2 roky
Po otevření injekční lahvičky musí být přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná injekční lahvička, uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou a odtrhovacím hliníkovým víčkem.
Jedna injekční lahvička obsahuje 5 ml nebo 10 ml roztoku.
Velikosti balení: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

84/720/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 5. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 1. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 5. 2023