

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Terlipresín EVER Pharma 0,2 mg/ml injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 ml injekčného roztoku obsahuje 1 mg terlipresínium-acetátu, čo zodpovedá 0,85 mg terlipresínu.  
10 ml injekčného roztoku obsahuje 2 mg terlipresínium-acetátu, čo zodpovedá 1,7 mg terlipresínu.  
Každý ml obsahuje 0,2 mg terlipresínium-acetátu, čo zodpovedá 0,17 mg terlipresínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 3,68 mg sodíka v 1 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry, bezfarebný, vodný roztok s pH 4,0 – 5,0 a osmolaritou 270 – 330 mOsm/l.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba varixov pažeráka s krvácaním.

Záchranná liečba hepatorenálneho syndrómu typu 1 podľa definície kritérií IAC (Medzinárodný klub ascitu).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí*

##### 1) Krátkodobý manažment varixov pažeráka s krvácaním

Podanie terlipresínu poskytuje záchrannú starostlivosť pri akútnom krvácaní z varixov pažeráka, kým nie je k dispozícii endoskopická liečba. Následne sa terlipresín podáva na liečbu varixov pažeráka ako adjuvantná liečba k endoskopickej hemostáze.

Úvodná dávka: Odporúčaná úvodná dávka je 1 až 2 mg terlipresínium-acetátu<sup>#</sup> (zodpovedá 5 až 10 ml roztoku) podávaná intravenóznou injekciou počas jednej minúty.

V závislosti od telesnej hmotnosti pacienta možno dávku upraviť nasledovne:

- hmotnosť menej ako 50 kg: 1 mg terlipresínium-acetátu (5 ml)
- hmotnosť 50 kg až 70 kg: 1,5 mg terlipresínium-acetátu (7,5 ml)
- hmotnosť viac ako 70 kg: 2 mg terlipresínium-acetátu (10 ml)

Udržiavacia dávka: Po úvodnej injekcii sa dávka môže znížiť na 1 mg terlipresínium-acetátu každých 4 až 6 hodín.

# 1 až 2 mg terlipresínium-acetátu zodpovedajú 0,85 až 1,7 mg terlipresínu

Približná hodnota maximálnej dennej dávky Terlipresínu EVER Pharma je 120 µg terlipresínium-acetátu na kg telesnej hmotnosti.

Terapia je obmedzená na 2 – 3 dni vo fáze adaptácie na liečbu ochorenia.

Intravenózna injekcia sa má podávať počas jednej minúty.

## 2) Pri hepatorenálnom syndróme typu 1

Podáva sa i.v. injekcia 1 mg terlipresínium-acetátu každých 6 hodín počas najmenej 3 dní. Ak po 3 dňoch liečby je pokles kreatinínu v sére o menej ako 30% oproti východiskovej hodnote, možno zvážiť zdvojnásobenie dávky na 2 mg každých 6 hodín.

Liečba terlipresínom sa má prerušiť, ak nie je reakcia na liečbu (definovaná ako pokles kreatinínu v sére o menej ako 30% na 7. deň oproti východiskovej hodnote) alebo u pacientov s úplnou odpoveďou (hodnoty kreatinínu v sére pod 1,5 mg/dl minimálne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní).

U pacientov vykazujúcich neúplnú odpoveď (pokles kreatinínu v sére o menej ako 30% oproti východiskovej hodnote, avšak pri nedosiahnutí hodnoty 1,5 mg/dl na 7. deň), liečbu terlipresínom možno udržiavať maximálne 14 dní.

Vo väčšine klinických skúšaní podporujúcich použitie terlipresínu na liečbu hepatorenálneho syndrómu sa súbežne podával ľudský albumín v dávke 1 g/kg telesnej hmotnosti v prvý deň a následne v dávke 20 – 40 g/deň.

Zvyčajná dĺžka liečby hepatorenálneho syndrómu je 7 dní, pričom maximálna odporúčaná dĺžka je 14 dní.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Starší pacienti*

Terlipresín EVER Pharma sa má používať s opatrnosťou u pacientov vo veku nad 70 rokov (pozri časť 4.4).

### *Pediatrická populácia*

Terlipresín EVER Pharma sa neodporúča deťom a dospelým vzhľadom na nedostatočné skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou (pozri časť 4.4).

### *Renálna insuficiencia*

Terlipresín EVER Pharma sa má používať u pacientov s chronickým renálnym zlyhávaním iba s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

## Hepatorenálny syndróm typu 1

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu terlipresínu u pacientov s pokročilým štádiom renálneho zlyhávania, t. j. s východiskovým sérovým kreatinínom  $\geq 442$  µmol/l (5,0 mg/dl), pokiaľ prínos nepreváži riziko (pozri časť 4.4).

### *Hepatálna insuficiencia*

U pacientov so zlyhávaním pečene sa nevyžaduje úprava dávky.

## Hepatorenálny syndróm typu 1

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu terlipresínu u pacientov so závažným ochorením pečene definovaným ako akútne zlyhávanie pečene v teréne jej chronického poškodenia (ACLF) 3. stupňa

a/alebo skóre modelu konečného štádia ochorenia pečene (MELD)  $\geq$  39, pokiaľ prínos nepreváži riziko (pozri časť 4.4).

#### Spôsob podávania

Len na intravenózne použitie.

Roztok sa má preskúmať pred podaním. Nepoužívajte Terlipresín EVER Pharma, ak obsahuje častice alebo zmenil zafarbenie.

Na podanie sa požadované množstvo má extrahovať pomocou striekačky z injekčnej liekovky.

#### Pri hepatorenálnom syndróme typu 1:

Ako alternatíva k bolusovej injekcii sa terlipresín môže podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia s počiatočnou dávkou 2 mg terlipresínium-acetátu/24 hodín a zvýšenou na maximálne 12 mg terlipresínium-acetátu/24 hodín. Podávanie terlipresínu vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie môže byť spojené s nižším výskytom závažných nežiaducich účinkov ako pri podaní intravenózneho bolusu (pozri časť 5.1).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Použitie lieku má byť v zásade obmedzené na použitie pod dohľadom špecialistu na oddeleniach s vybavením na pravidelné sledovanie kardiovaskulárneho systému, hematológie a elektrolytov.

Terlipresín EVER Pharma sa má používať iba s opatnosťou a za dôkladného sledovania pacientov v nasledovných prípadoch:

- septický šok
- bronchiálna astma, respiračné deficiencie
- nekontrolovaná hypertenzia
- mozgové alebo periférne cievne ochorenia
- existujúce záchvaty
- srdcová arytmia
- koronárne deficiencie alebo prekonaný infarkt myokardu
- chronická obličková nedostatočnosť
- starší pacienti vo veku nad 70 rokov, pretože skúsenosti v tejto skupine sú obmedzené.

Hypovolemickí pacienti tiež často reagujú zvýšenou vazokonstrikciou a atypickými srdcovými reakciami.

Terlipresín má slabý antidiuretický účinok (iba 3% z antidiuretického účinku natívneho vazopresínu), preto pacienti s narušeným metabolizmom elektrolytov v anamnéze majú byť sledovaní kvôli možnému výskytu hyponatrémie a hypokaliémie.

V núdzových situáciách, ktoré si vyžadujú okamžitú liečbu pred odoslaním pacienta do nemocnice je potrebné zvážiť príznaky hypovolémie.

Terlipresín nemá žiadny vplyv na tepnové krvácanie.

Aby sa zabránilo nekróze v mieste podania injekcie, musí sa injekcia podať intravenózne.

#### Nekróza kože:

Počas sledovania po uvedení lieku na trh bolo hlásených niekoľko prípadov kožnej ischémie a nekrózy bez vzťahu k miestu podania injekcie (pozri časť 4.8). Zdá sa, že u pacientov s periférnou žilovou

hypertenziou alebo morbidnou obezitou je väčší sklon k takejto reakcii. Preto sa pri podávaní terlipresínu takýmto pacientom má venovať osobitná opatnosť.

#### Torsade de pointes:

Počas klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh bolo hlásených niekoľko prípadov predĺženia QT intervalu a ventrikulárnych arytmií vrátane "torsades de pointes" (pozri časť 4.8). Vo väčšine prípadov mali pacienti predisponujúce faktory, ako je napríklad bazálne predĺženie QT, abnormality elektrolytov (hypokaliémia, hypomagneziémia) alebo liečba so súbežným účinkom na predĺženie QT intervalu. Z tohto dôvodu je potrebná mimoriadna opatnosť pri používaní terlipresínu u pacientov s predĺžením QT intervalu v anamnéze, abnormalitami elektrolytov, súbežnou liečbou, ktorá môže predlžovať QT interval, ako sú antiarytmiká triedy IA a III, erytromycín, niektoré antihistaminiká a tricyklické antidepresíva alebo liečba, ktorá môže vyvolať hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu (niektoré diuretiká) (pozri časť 4.5).

#### Monitorovanie počas liečby

Počas liečby je potrebné pravidelné sledovanie krvného tlaku, srdcovej frekvencie, saturácie kyslíkom, sérových hladín sodíka a draslíka, ako aj rovnováhy tekutín. Osobitná pozornosť sa vyžaduje pri liečbe pacientov s kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením, pretože terlipresín môže vyvolať ischémiu a kongesciu pľúcnych ciev.

#### Hepatorenálny syndróm typu 1

Pred použitím terlipresínu na hepatorenálny syndróm je potrebné si overiť, či má pacient akútne zlyhanie funkcie obličiek a toto funkčné zlyhanie obličiek nereaguje na vhodnú liečbu s expanziou plazmy.

#### *Renálna insuficiencia*

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu terlipresínu u pacientov s pokročilým štádiom renálneho zlyhávania, t. j. s východiskovým sérovým kreatinínom  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), keď sa liečia terlipresínom na hepatorenálny syndróm 1. typu, pokiaľ prínos nepreváži riziko. V klinických štúdiách sa u tejto skupiny pacientov pozorovala znížená účinnosť pri zvrátení hepatorenálneho syndrómu, zvýšené riziko nežiaducich účinkov a zvýšená mortalita (pozri časť 4.2).

#### *Hepatálna insuficiencia*

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu terlipresínu u pacientov so závažným ochorením pečene definovaným ako akútne zlyhanie pečene v teréne jej chronického poškodenia (ACLF) 3. stupňa a/alebo skóre modelu konečného štádia ochorenia pečene (MELD)  $\geq 39$ , keď sa liečia terlipresínom na hepatorenálny syndróm 1. typu, pokiaľ prínos nepreváži riziko. V klinických štúdiách sa v tejto skupine pacientov pozorovala znížená účinnosť pri zvrátení hepatorenálneho syndrómu, zvýšené riziko respiračného zlyhania a zvýšená mortalita (pozri časť 4.2).

#### *Respiračné udalosti*

U pacientov liečených terlipresínom na hepatorenálny syndróm 1. typu boli hlásené smrteľné prípady respiračného zlyhania, vrátane respiračného zlyhania v dôsledku preťaženia tekutinami.

Pacienti s novým výskytom ťažkostí s dýchaním alebo zhoršením respiračného ochorenia majú byť pred podaním prvej dávky terlipresínu stabilizovaní.

Pri podávaní terlipresínu spolu s ľudským albumínom ako súčasť štandardnej starostlivosti o hepatorenálny syndróm 1. typu je potrebná opatnosť. V prípade prejavov alebo príznakov respiračného zlyhania alebo preťaženia tekutinami sa má zvážiť zníženie dávky ľudského albumínu. Ak sú respiračné symptómy závažné alebo neustúpia, liečba terlipresínom sa má ukončiť.

#### *Sepsa/septický šok*

U pacientov liečených terlipresínom na hepatorenálny syndróm 1. typu boli hlásené prípady sepsy/septického šoku, vrátane smrteľných prípadov. U pacientov sa majú denne sledovať akékoľvek prejavy alebo symptómy naznačujúce infekciu.

#### Osobitné skupiny pacientov

Osobitná pozornosť sa má venovať liečbe detí, dospievajúcich a starších pacientov, pretože skúsenosti sú obmedzené a nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti týkajúce sa odporúčania dávkovania v tejto skupine pacientov.

#### Terlipresín EVER Pharma 0,2 mg/ml injekčný roztok obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 3,68 mg sodíka na 1 ml, čo zodpovedá 0,18 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Terlipresín zvyšuje hypotenzný účinok neselektívnych  $\beta$ -blokátorov na vrátnicovú žilu. Zníženie srdcovej frekvencie a srdcového výdaju možno pripísať inhibícii reflexogenickej srdcovej aktivity blúdovým nervom (*nervus vagus*) v dôsledku zvýšeného krvného tlaku.

Súbežná liečba liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu (napr. propofol, sufentanil) môže spôsobiť ťažkú bradykardiu.

Terlipresín môže vyvolať komorové arytmie vrátane "torsades de pointes" (pozri časti 4.4 a 4.8). Preto sa má venovať mimoriadna opatrnosť pri používaní terlipresínu u pacientov so súbežnou liečbou, ktorá môžu predĺžiť QT interval, ako sú antiarytmiká triedy IA a III, erytromycín, niektoré antihistaminiká a tricyklické antidepresíva alebo liečba, ktorá môže vyvolať hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu (niektoré diuretiká).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Terlipresín EVER Pharma je kontraindikovaný počas gravidity, pretože sa zistilo, že terlipresín spôsobuje v ranom štádiu gravidity kontrakcie maternice a zvyšuje vnútro maternicový tlak a môže znížiť prietok krvi maternicou. U králikov sa po liečbe terlipresínom pozoroval spontánny potrat a malformácie (pozri časť 5.3),

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa terlipresín vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie terlipresínu do materského mlieka sa na zvieratách neskúmalo. Riziko pre dojča nemožno vylúčiť. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu terlipresínom je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby terlipresínom pre matku.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Liečba varixov pažeráka s krvácaním a záchranná liečba hepatorenálneho syndrómu typu 1 (podľa definície kritérií IAC) Terlipresínom EVER Pharma (1 mg intravenózne a viac) môže byť sprevádzaná nežiaducimi reakciami z Tabuľky 1.

Frekvencia nežiaducich reakcií uvedená nižšie je definovaná s použitím nasledovnej konvencie: Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ; neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené podľa závažnosti v zostupnom poradí.

Niektoré nežiaduce reakcie sa v tabuľke objavujú dvakrát, pretože odhadované frekvencie sa líšia medzi indikáciami.

#### **Tabuľka 1. Hlásené nežiaduce reakcie**

Trieda	Veľmi	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
--------	-------	-------	-------------	-----------	---------

<b>orgánových systémov podľa MedDRA (TOS)</b>	<b>časté</b>				
<b>Infekcie a nákazy</b>		sepsa / septický šok <sup>a</sup>			
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			hyponatriémia	hyperglykémia	
<b>Poruchy nervového systému</b>		bolesť hlavy	vyvolanie konvulzívnej poruchy	mŕtvica	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		ventrikulárna a supraventrikulárna arytmia, bradykardia, prejavy ischémie v EKG	angína pectoris, nárast akútnej hypertenzie, najmä u pacientov, ktorí už majú hypertenziu (spravidla sa spontánne zníži), atriálna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, tachykardia, bolesť na hrudníku, infarkt myokardu, nadbytok tekutiny s pľúcnym edémom		zlyhanie srdca, torsade de pointes
<b>Poruchy ciev</b>		hypertenzia, hypotenzia, periférna ischémia, periférna vazokonstrikcia, bledosť v tvári	intestinálna ischémia, periférna cyanóza, návaly horúčavy		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	zlyhanie dýchania <sup>a</sup> dyspnoe <sup>a</sup>	pľúcny edém <sup>a</sup> , respiračná tieseň <sup>a</sup>	bolesť na hrudníku, bronchospazmus, respiračná tieseň <sup>b</sup> , zlyhanie dýchania <sup>b</sup> , pľúcny edém <sup>b</sup>	dyspnoe <sup>b</sup>	
<b>Poruchy</b>		prechodné	prechodná		

<b>gastrointestinálneho traktu</b>		kŕče v bruchu, prechodná hnačka	nauzea, prechodné vracanie		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		bledosť	lymfangoitída		nekróza kože nesúvisiaca s miestom podania
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		kŕče v podbruší (u žien)			
<b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</b>					hypertonus maternice, nedostatočné prekrvenie maternice
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>				lokálna kožná nekróza	

<sup>a</sup> Vzťahuje sa na hepatorenálny syndróm typu 1. Frekvencie sú vypočítané na základe súhrnnej analýzy klinických údajov o bezpečnosti v klinických štúdiách OT-0401, REVERSE a CONFIRM.

<sup>b</sup> Platí pre iné schválené indikácie okrem hepatorenálneho syndrómu 1. typu.

Počas klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh bolo hlásených niekoľko prípadov predĺženia QT intervalu a ventrikulárnych arytmií vrátane "torsades de pointes" (pozri časti 4.4 a 4.5).

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

#### Bezpečnosť súvisiaca so spôsobom podávania

Na základe výsledkov zo špecializovanej randomizovanej, kontrolovanej, multicentrickej štúdie môže byť podávanie terlipresínu vo forme kontinuálnej intravenózneho infúzie spojené s nižším výskytom závažných nežiaducich účinkov ako pri podaní intravenózneho bolusu (pozri časti 4.2 a 5.1).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## 4.9 Predávkovanie

Odporúčaná dávka sa v žiadnom prípade nemá prekročiť, keďže riziko závažných nežiaducich účinkov na systémový obeh je závislé od dávky.

Akútnu hypertenznú krízu, najmä u pacientov so známou hypertenziou, možno kontrolovať alfablokátormi vazodilatačného typu, napr. 150 µg klonidínu.

Bradykardia, ktorá si vyžaduje liečbu, sa má liečiť atropínom.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Systémové hormonálne liečivá, hormóny zadného laloka hypofýzy, vazopresín a analógy, ACT kód: H01BA04

Terlipresín inhibuje portálnu hypertenziu súčasným znížením krvného obehu vo vrátnicových cievach. Terlipresín kontrahuje hladké svalstvo pažeráka s následnou kompresiou pažerákových varixov.

Neaktívny prehormón terlipresín pomaly uvoľňuje bioaktívny lyzín-vazopresín. Metabolická eliminácia prebieha súčasne a počas obdobia 4-6 hodín. Preto koncentrácie zostávajú nepretržite nad minimálnou účinnou dávkou a pod toxickými koncentraciami.

#### Špecifické účinky terlipresínu sú hodnotené nasledovne:

##### Gastrointestinálny systém:

Terlipresín zvyšuje tonus ciev a extravaskulárnych buniek hladkého svalstva. Zvýšenie arteriálneho cievneho odporu vedie k zníženiu splanchnickej hypervolemie. Zníženie arteriálneho prekrvenia vedie k zníženiu tlaku v portálnom obehu. Črevné svaly sa súčasne kontrahujú, čo zvyšuje motilitu čriev. Svalová stena pažeráku sa tiež kontrahuje, čo vedie k uzavretiu experimentálne indukovaných varixov.

##### Obličky:

Terlipresín má iba 3% antidiuretický účinok natívneho vazopresínu. Táto zvyšková aktivita nemá žiadny klinický význam. Renálny krvný obeh nie je významne ovplyvnený v normovolemickom stave. Renálny krvný obeh je zvýšený, avšak za hypovolemických podmienok.

##### Krvný tlak:

Terlipresín vyvoláva pomalý hemodynamický účinok, ktorý pretrváva 2-4 hodiny. Systolický a diastolický krvný tlak sa mierne zvyšuje. Intenzívnejšie zvýšenie krvného tlaku sa pozorovalo u pacientov s renálnou hypertenziou a celkovou sklerózou krvných ciev.

##### Srdce:

Všetky skúšania uvádzajú, že neboli pozorované žiadne kardiotoxické účinky, a to ani v najvyššej dávke terlipresínu. Vplyvy na srdce, ako je bradykardia, arytmia, koronárna insuficiencia, sa prejavujú pravdepodobne z dôvodu reflexu alebo priamych vaskulárnych konstričných účinkov terlipresínu.

##### Maternica:

Terlipresín spôsobuje výrazný pokles myometriálneho a endometrického prietoku krvi.

##### Koža:

Vazokonstričný účinok terlipresínu spôsobuje významný pokles krvného obehu v koži. Všetky skúšania hlásili zjavnú bledosť tváre a tela.

Na záver možno povedať, že hlavné farmakologické vlastnosti terlipresínu sú jeho hemodynamické účinky a jeho účinky na hladké svalstvo. Centralizácia účinku za hypovolemických podmienok je žiaduci vedľajší účinok u pacientov s varixami pažeráka s krvácaním.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Kontinuálna intravenózna infúzia verus intravenózne bolusy pri liečbe hepatorenálneho syndrómu 1. typu u pacientov s cirhózou*

Bezpečnosť kontinuálnej intravenózneho infúzie terlipresínu sa porovnávala s intravenóznym bolusom v otvorenej randomizovanej, kontrolovanej, multicentrickej štúdií. Sedemdesiatosem pacientov s hepatorenálnym syndrómom 1. typu bolo náhodne zaradených buď na podanie kontinuálnej intravenózneho infúzie terlipresínium-acetátu v počiatočnej dávke 2 mg/deň, alebo na podanie intravenózných bolusov terlipresínium-acetátu v počiatočnej dávke 0,5 mg každé 4 hodiny. V prípade žiadnej odpovede sa dávka postupne zvyšovala na konečnú dávku 12 mg/deň v oboch skupinách. Albumín bol podávaný v rovnakej dávke v oboch skupinách. Primárny koncový ukazovateľ bol definovaný ako prevalencia nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou (NÚ) medzi týmito dvoma skupinami. Celková miera NÚ súvisiacich s liečbou, ako aj závažných NÚ súvisiacich s liečbou bola



nižšia v skupine s kontinuálnou infúziou ako v skupine s bolusom (všetky NÚ súvisiace s liečbou: 12/34 pacientov (35 %) oproti 23/37 pacientov ( 62 %),  $p < 0,025$ . Závažné NÚ súvisiace s liečbou: 7/34 pacientov (21 %) oproti 16/37 pacientov (43 %);  $p < 0,05$ ). Miera odpovede na terlipresín sa štatisticky významne nelíšila medzi skupinami s kontinuálnou infúziou a bolusovou skupinou (76 % oproti 65 %). Pravdepodobnosť 90-dňového prežitia bez transplantácie sa významne nelíšila medzi skupinou s kontinuálnou infúziou a skupinou s bolusom (53 % oproti 69 %).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po bolusovej intravenózne iniekcii terlipresínu eliminácia prebieha podľa kinetiky druhého rádu. Plazmatický biologický polčas bol vypočítaný ako 8-12 minút počas distribučnej fázy (0-40 minút) a 50-80 minút počas eliminačnej fázy (40-180 minút). Uvoľňovanie lyzín-vazopresínu sa udržiava počas aspoň 180 minút. V dôsledku štiepenia glycylových skupín z terlipresínu sa lyzín-vazopresín pomaly uvoľňuje a dosahuje maximálnu koncentráciu po 120 minútach. Moč obsahuje len 1% injekčne podaného terlipresínu, čo znamená, že je takmer úplne metabolizovaný endo- a exopeptidázami pečene a obličiek.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity jednorazovej dávky, toxicity po podaní opakovaných dávok a genotoxicity, nepreukázali žiadne špecifické riziko pre človeka. Štúdie karcinogenity s terlipresínom sa neuskutočnili.

Pri dávkach relevantných pre človeka bolo možné pozorovať na zvieratách len také účinky, ktoré možno pripísať farmakologickej aktivite terlipresínu.

Nežiaduce reakcie pozorované v testoch na zvieratách s možným významom pre klinické použitie boli nasledovné:

Vzhľadom na svoj farmakologický účinok na hladké svalstvo terlipresín môže vyvolať potrat v prvom trimestri.

Embryofetálna štúdia u potkanov nepreukázala nežiaduce účinky terlipresínu, no u králikov sa vyskytli potraty pravdepodobne súvisiace s maternálnou toxicitou a u malého počtu plodov sa vyskytli anomálie v osifikácii a ojedinelý prípad rázštetu podnebia.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný  
Kyselina octová  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
Voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorený: 2 roky  
Po otvorení injekčnej liekovky sa liek musí použiť okamžite.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Bezfarebné sklenené injekčné liekovky uzatvorené brombutylovou gumenou zátkou a utesnené hliníkovým vyklápacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 ml alebo 10 ml roztoku.

Veľkosti balenia: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach am Attersee  
Rakúsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

84/0460/16-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. októbra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. februára 2022

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2023