

## Resumo das Características do Medicamento

### 1. Nome do medicamento

Terlipressina EVER Pharma 0,2 mg/ml solução injetável

A expressão de dosagem pode estar expressa de forma diferente nas versões nacionais do RCM para refletir as definições nacionais estabelecidas utilizadas na prática clínica.

### 2. Composição qualitativa e quantitativa

5 ml de solução injetável contêm 1 mg de acetato de terlipressina, equivalente a 0,85 mg de terlipressina.

10 ml de solução injetável contêm 2 mg de acetato de terlipressina, equivalente a 1,7 mg de terlipressina.

Cada ml contém 0,2 mg de acetato de terlipressina, equivalente a 0,17 mg de terlipressina.

#### Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,8 mmol (18,4 mg) de sódio por uma dose de 5 ml e 1,6 mmol (36,8 mg) de sódio por uma dose de 10 ml. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. Forma farmacêutica

Solução injetável.

Solução aquosa transparente e incolor com um pH de 4,0 – 5,0 e uma osmolaridade de 270 - 330 mOsm/L.

### 4. Informações clínicas

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de varizes esofágicas hemorrágicas.

Tratamento de urgência da síndrome hepatorenal de tipo 1, conforme definido pelos critérios do CIA (Club International de l'Ascite).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Adultos

##### 1) Controlo a curto prazo de varizes esofágicas hemorrágicas:

A administração da terlipressina destina-se a cuidados de emergência para varizes esofágicas hemorrágicas agudas até se encontrar disponível a terapia endoscópica. Por conseguinte, a administração de terlipressina no tratamento de varizes esofágicas é normalmente uma terapia adjuvante da hemóstase endoscópica.

Dose inicial: A dose inicial recomendada é de 1-2 mg de acetato de terlipressina<sup>#</sup> (equivalente a 5 a 10 ml de solução) administrados por injeção intravenosa durante um período de tempo.

Dependendo do peso corporal do doente, a dose pode ser ajustada do seguinte modo:

- peso inferior a 50 kg: 1 mg de acetato de terlipressina (5 ml)

- peso de 50 kg a 70 kg: 1,5 mg de acetato de terlipressina (7,5 ml)
- peso superior a 70 kg: 2 mg de acetato de terlipressina (10 ml).

Dose de manutenção: Após a injeção inicial, a dose pode ser reduzida a 1 mg de acetato de terlipressina a cada 4 a 6 horas.

# 1 a 2 mg de acetato de terlipressina equivalente a 0,85 a 1,7 mg de terlipressina

O valor aproximado para a dose diária máxima de Terlipressina EVER Pharma é de 120 µg de acetato de terlipressina por kg de peso corporal.

A terapia deve ser limitada a 2 –3 dias para adaptação ao curso da doença.

A injeção intravenosa deve ser administrada durante um minuto.

## 2) Na síndrome hepatorenal de tipo 1:

Uma injeção intravenosa de 1 mg de acetato de terlipressina a cada 6 horas durante, pelo menos, 3 dias. Se, após 3 dias de tratamento, a redução da creatinina sérica for inferior a 30 % relativamente à linha de base, deve considerar-se a duplicação da dose para 2 mg a cada 6 horas.

O tratamento com terlipressina deve ser interrompido se não houver resposta ao tratamento (se a redução da creatinina sérica for inferior a 30 % ao dia 7 relativamente à linha de base) ou em doentes com resposta completa (valores de creatinina sérica abaixo de 1,5 mg/dl durante, pelo menos, dois dias consecutivos).

Em doentes que apresentem uma resposta incompleta (redução da creatinina sérica de pelo menos 30 % relativamente à linha de base mas sem atingir um valor abaixo de 1,5 mg/dl ao dia 7), o tratamento com terlipressina pode ser mantido até um máximo de 14 dias.

Na maioria dos estudos clínicos que apoiam a utilização de terlipressina no tratamento da síndrome hepatorenal, albumina humana foi administrada simultaneamente numa dosagem de 1 g/kg de peso corporal no primeiro dia e posteriormente numa dosagem de 20 - 40 g/dia.

A duração habitual do tratamento da síndrome hepatorenal é 7 dias, sendo que a duração máxima recomendada é 14 dias.

### Doentes idosos

Terlipressina EVER Pharma deve ser utilizado com precaução em doentes com mais de 70 anos de idade (ver secção 4.4).

### População pediátrica

Terlipressina EVER Pharma não é recomendado para crianças e adolescentes devido a experiência insuficiente sobre a segurança e eficácia (ver secção 4.4).

### Insuficiência renal

Terlipressina EVER Pharma só deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal crónica (ver secção 4.4).

### Insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose nos doentes com insuficiência hepática.

### Modo de administração

Apenas para via intravenosa. A solução deve ser inspecionada antes da sua administração. Não utilize Terlipressina EVER Pharma se apresentar partículas ou alterações da cor.

Para a administração, deve ser extraído o volume necessário do frasco para injetáveis com uma seringa.

## 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- É contraindicado na Gravidez

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em princípio, o uso do medicamento deve ser limitado à supervisão de um especialista, em unidades com instalações que permitam a monitorização regular do sistema cardiovascular, hematologia e eletrólitos.

Terlipressina EVER Pharma só deve ser utilizado com precaução e sob monitorização rígida dos doentes nos seguintes casos:

- choque séptico
- asma brônquica, deficiências respiratórias
- hipertensão não controlada
- doenças vasculares cerebrais ou periféricas
- arritmias cardíacas
- deficiências coronárias ou enfarte do miocárdio prévio
- insuficiência renal crónica
- doentes idosos mais de 70 anos de idade, devido à experiência limitada neste grupo.

Para além destes, os doentes hipovolémicos reagem frequentemente com um aumento da vasoconstrição e reações cardíacas atípicas.

A Terlipressina tem um efeito antidiurético fraco (apenas 3% do efeito antidiurético da vasopressina nativa), portanto, os doentes, em particular, aqueles que apresentam um metabolismo dos eletrólitos alterado devem ser monitorizados para detetar uma possível hiponatremia e hipocaliemia.

É aconselhável monitorizar continuamente a tensão arterial, a frequência cardíaca, o sódio e potássio séricos e o equilíbrio de líquidos.

Os sintomas de hipovolemia devem ser considerados em situações de emergência que exijam um tratamento imediato antes de enviar o doente para um hospital.

Antes da utilização de terlipressina para a síndrome hepatorenal, deve comprovar-se que o doente tem uma insuficiência renal funcional aguda e que esta não responde a uma terapia de expansão plasmática adequada.

A terlipressina não tem qualquer efeito sobre as hemorragias arteriais.

A injeção deve ser administrada intravenosamente para evitar necrose local no local da injeção.

#### Necrose cutânea:

Foram relatados vários casos, durante a experiência pós-comercialização, de isquemia e necrose cutânea não relacionados com o local da injeção (ver secção 4.8). Os doentes com hipertensão venosa periférica ou obesidade mórbida parecem ter uma maior tendência para esta reação. Assim, devem ser exercidos os máximos cuidados na administração da terlipressina nestes doentes.

#### Torsade de pointes:

Durante os ensaios clínicos e a experiência pós-comercialização, foram relatados vários casos de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares, incluindo "Torsade de pointes" (ver secção 4.8). Na maioria dos casos, os doentes tinham fatores de predisposição, como prolongamento basal do intervalo QT, anomalias dos eletrólitos (hipocaliemia, hipomagnesemia) ou medicamentos com um efeito concomitante no prolongamento do intervalo QT. Isto significa que devem ser exercidos os máximos cuidados no uso da terlipressina em doentes com história de prolongamento do intervalo do QT, anomalias dos eletrólitos, medicamentos concomitantes que possam prolongar o intervalo do QT, como antiarrítmicos de classe IA e III, eritromicina, determinados anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos ou medicamentos que possam provocar hipocaliemia ou hipomagnesemia (por ex., alguns diuréticos) (ver secção 4.5).

#### Populações especiais

Há que ter um cuidado especial no tratamento de crianças, adolescentes e doentes idosos, pois a experiência é limitada e não estão disponíveis dados sobre recomendações posológicas nesta população.

Este medicamento contém 0,8 mmol (ou 18,4 mg) de sódio por uma dose de 5 ml e 1,6 mmol (ou 36,8 mg) de sódio por uma dose de 10 ml. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A terlipressina aumenta o efeito hipotensivo dos bloqueadores  $\beta$  não seletivos sobre a veia porta. A redução do ritmo cardíaco e do débito cardíaco provocada pelo tratamento pode ser atribuída à inibição da atividade reflexogénica do coração através do nervo vago em resultado do aumento da pressão arterial. O tratamento concomitante com medicamentos que se sabe que induzem a bradicardia (por ex., propofol, sufentanil) pode provocar bradicardia grave.

A terlipressina pode despoletar arritmias ventriculares, incluindo "Torsade de pointes" (ver secções 4.4 e 4.8). Isto significa que devem ser exercidos os máximos cuidados no uso da terlipressina em doentes a tomar medicamentos concomitantes suscetíveis de prolongar o intervalo do QT, como antiarrítmicos de classe IA e III, eritromicina, determinados anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos ou medicamentos que possam provocar hipocaliemia ou hipomagnesemia (por ex., alguns diuréticos).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Terlipressina EVER Pharma é contraindicado durante a gravidez, uma vez que a terlipressina mostrou causar contrações uterinas e aumento da pressão intrauterina no início da gravidez e pode diminuir o fluxo de sangue uterino. A terlipressina pode ter efeitos nocivos sobre a gravidez e o feto. Verificou-se a ocorrência de abortos espontâneos e malformações em coelhos após o tratamento com a terlipressina (ver secção 5.3).

##### Amamentação

Desconhece-se se a terlipressina é excretada no leite materno. A excreção da terlipressina no leite não foi estudada nos animais. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

A decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com a terlipressina tem de ter em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

O tratamento das varizes esofágicas hemorrágicas e o tratamento de urgência da síndrome hepatorenal de tipo 1 (conforme definido pelos critérios do ICA) com Terlipressina EVER Pharma (1 mg por via intravenosa e mais) pode ser acompanhado pelas reações adversas descritas na Tabela 1.

A frequência de reações adversas listada em baixo é definida de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas notificadas

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA (SOC)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do metabolismo e da nutrição			hiponatremia	hiperglicemia	
Doenças do sistema nervoso		cefaleia	despoletamento de uma afeção convulsiva	AVC	
Cardiopatias		arritmia ventricular e supraventricular, bradicardia, sinais de isquemia no ECG	angina de peito, aumento agudo da hipertensão, em particular em doentes que já sofrem de hipertensão (normalmente, diminui espontaneamente), fibrilhação auricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia, dor torácica, enfarte do miocárdio, sobrecarga de líquidos com edema pulmonar	isquemia do miocárdio	insuficiência cardíaca, Torsade de Pointes
Vasculopatias		hipertensão, hipotensão, isquemia periférica, vasoconstricção periférica, palidez facial	isquemia intestinal, cianose periférica, afrontamentos		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			dor no peito, broncoespasmo, dificuldade respiratória, insuficiência respiratória	dispneia	
Doenças gastrointestinais		cãibras abdominais transitórias, diarreia transitória	náuseas transitórias, vômitos transitórios		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		palidez	linfangite		necrose cutânea não relacionada com o local de administração

Doenças dos órgãos genitais e da mama		cãibras abdominais (nas mulheres)			
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais					constrição uterina, diminuição da irrigação sanguínea uterina
Perturbações gerais e alterações no local de administração				necrose cutânea local	

Durante os ensaios clínicos e a experiência pós-comercialização, foram relatados vários casos de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares, incluindo "Torsade de pointes" (ver secções 4.4 e 4.5).

Foram relatados vários casos, durante a experiência pós-comercialização, de isquemia e necrose cutânea não relacionados com o local da injeção (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P., utilizando os contactos abaixo:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A dose recomendada não deve ser excedida em situação alguma, visto que o risco de efeitos adversos circulatórios graves são dose dependentes.

Uma crise hipertensiva aguda, particularmente em doentes com uma condição diagnosticada de hipertensão, pode ser controlada com um bloqueador alfa de tipo vasodilatador, por ex., 150 microgramas de clonidina por via intravenosa.

Uma situação de bradicardia que exija tratamento deve ser tratada com atropina.

### 5. Propriedades farmacológicas

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.1.2 - Preparações hormonais sistémicas, hormonas do lobo posterior da hipófise, vasopressina e análogos, código ATC: H01BA04

A terlipressina inibe a hipertensão portal com redução simultânea da circulação sanguínea nos vasos portais. A terlipressina contrai o músculo liso esofágico com compressão consecutiva das varizes esofágicas.

A pré-hormona inativa terlipressina, liberta lentamente a lisina-vasopressina bioativa. A eliminação metabólica ocorre simultaneamente dentro de um período de 4-6 horas. Assim, as concentrações permanecem continuamente acima da dose mínima eficaz e abaixo das concentrações tóxicas.

Os efeitos específicos da terlipressina são avaliados da seguinte maneira:

Sistema gastrointestinal:

A terlipressina aumenta o tônus das células do músculo liso vasculares e extravasculares. O aumento da resistência vascular arterial origina uma diminuição da hipervolemia esplâncica. A diminuição do fornecimento de sangue arterial origina a redução da pressão na circulação portal. Os músculos intestinais contraem simultaneamente aumentando a motilidade intestinal. A parede muscular do esôfago também se contrai, o que origina o fecho das varizes induzidas experimentalmente.

Rins:

A terlipressina só tem 3% do efeito antidiurético da vasopressina nativa. Esta atividade residual não tem qualquer significado clínico. A circulação sanguínea renal não é afetada significativamente na condição normovolêmica. Contudo, a circulação sanguínea renal aumenta sob uma condição hipovolêmica.

Tensão arterial:

A terlipressina induz um efeito hemodinâmico lento que dura 2-4 horas. A pressão arterial sistólica e diastólica aumenta ligeiramente. Um aumento da pressão arterial mais intenso foi observado nos doentes com hipertensão renal e esclerose geral dos vasos sanguíneos.

Coração:

Todos os estudos relataram que não foram observados quaisquer efeitos cardiotoxicos, nem mesmo com a dose mais elevada da terlipressina. As influências no coração, como bradicardia, arritmia, insuficiência coronária, ocorrem possivelmente por causa dos efeitos vasoconstritivos reflexos ou diretos da terlipressina.

Útero:

A terlipressina provoca uma diminuição significativa no fluxo sanguíneo miometrial e endométrico.

Pele:

O efeito vasoconstritor da terlipressina provoca uma diminuição significativa da circulação sanguínea da pele. Todos os estudos relataram uma óbvia palidez na face e corpo.

Em conclusão, as principais propriedades farmacológicas da terlipressina são os seus efeitos hemodinâmicos e os seus efeitos no músculo liso. O efeito centralização sob uma condição hipovolêmica é um efeito secundário desejado nos doentes com varizes esofágicas hemorrágicas.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A eliminação da terlipressina após a injeção intravenosa por bólus segue uma cinética de segunda ordem. A semivida plasmática foi calculada como sendo de 8-12 minutos durante fase de distribuição (0-40 minutos) e 50-80 minutos durante a fase de eliminação (40-180 minutos). A libertação da lisina-vasopressina é mantida durante, pelo menos, 180 minutos. Devido à lenta libertação da clivagem dos grupos glicil da lisina-vasopressina da terlipressina, as concentrações máximas são alcançadas após 120 minutos. A urina contém apenas 1% da terlipressina injetada, o que indica um metabolismo quase completo por endo- e exopeptidases do fígado e rins.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais da toxicidade da dose única e repetida, e de genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a terlipressina.

Nas doses relevantes para os humanos, os únicos efeitos observados nos animais foram atribuíveis à atividade farmacológica da terlipressina.

As reações adversas observadas nos estudos em animais com possível relevância para o uso clínico, foram as seguintes:

Com base na atividade farmacológica a nível do músculo liso, a terlipressina pode induzir o aborto no primeiro trimestre.

No estudo de toxicidade embrio-fetal no rato, não se observaram efeitos adversos da terlipressina. Nos coelhos ocorreram abortos, anomalias de ossificação num número reduzido de fetos e um caso isolado de fenda palatina, provavelmente relacionados com a toxicidade materna.

## 6. Informações farmacêuticas

### 6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio  
Ácido acético  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de Validade

Fechado: 24 meses

Após a abertura do frasco para injetáveis, o produto deve ser utilizado imediatamente.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.  
Conservar no frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro, incolores, fechados com uma rolha de borracha de bromobutilo e selado com uma tampa amovível de alumínio.  
Cada frasco para injetáveis contém 5 ml ou 10 ml de solução.  
Apresentações: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única.  
Não existem requisitos especiais.  
Rejeitar qualquer solução não utilizada.  
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach Am Attersee  
Áustria

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO



APROVADO EM  
20-02-2021  
INFARMED

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO