



可利新注射液0.1毫克/毫升

GLYPRESSIN 0.1mg/ml Solution for Injection

衛署藥輸字 第 025557 號

限由醫師使用

版本日期 2025-03-11

特殊警語

注意：可能導致嚴重或致命的呼吸衰竭

Terlipressin可能導致嚴重或致命的呼吸衰竭。除非在判定其臨床效益大於風險的情況下，terlipressin應避免於使用於慢性肝衰竭急性惡化(acute-on-chronic liver failure，ACLF) 達第三級及/或末期肝病評分模型 (model for end-stage liver disease，MELD) 分數 ≥ 39 分的病人，因為在這些病人身上曾觀察到療效降低、死亡率增加以及增加呼吸衰竭風險的情況。新發呼吸困難或呼吸系統疾病惡化的病人，在開始使用第一劑terlipressin前應先穩定病情。治療期間應密切監測病人。若出現呼吸道症狀，應考量降低人類白蛋白劑量（若使用）。若呼吸相關症狀嚴重或未有改善，應停止使用terlipressin治療。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

1安瓿含1毫克terlipressin acetate。
每安瓿含有1.33毫莫耳 (或30.7毫克) 的鈉。

本品賦形劑成分請詳見1.2賦形劑。

1.2 賦形劑

Sodium chloride、acetic acid、sodium acetate trihydrate及water for injections

1.3 劑型

注射液

1.4 藥品外觀

澄清無色液體

2 適應症

出血性食道靜脈曲張，第一型肝腎症候群。

說明: 治療第一型肝腎症候群。其特性是罹患嚴重肝硬化且有腹水的病人，出現自發的急性腎功能不全，依據International Ascites Club的診斷標準。

3 用法及用量

3.1 用法用量

出血性食道靜脈曲張

成年人：

一開始每 4 小時靜脈注射(IV injection) 2 安瓿 GLYPRESSIN[®]注射液 (2 毫克 terlipressin acetate，相當於 1.7 毫克 terlipressin)，直到出血獲得控制，最多可使用到48小時。如果病人體重 < 50 公斤，可以將劑量調整為每 4 小時快速靜脈注射(bolus injection) 1 安瓿 GLYPRESSIN[®]注射液 (1 毫克 terlipressin acetate，相當於 0.85 毫克 terlipressin)。

維持劑量 (如果需要時) 是每 4 小時注射1安瓿GLYPRESSIN[®]注射液，最長 3 天。

治療期間不能超過 5 天。

第一型肝腎症候群

GLYPRESSIN[®]常用起始劑量為每4 到6小時1毫克terlipressin acetate。如果在治療3天後，血清肌酸酐 (creatinine)數值未下降至少25%，可以調整劑量至最大每天12毫克或每4 到6小時2毫克。

治療需持續至血清肌酸酐數值下降至<133 $\mu\text{mol/L}$ (<1.5 mg/dL)。對於部分反應的病人 (例：血清肌酸酐數值未下降至<133 $\mu\text{mol/L}$)，或是沒有反應的病人 (例：血清肌酸酐數值未下降)，應在14天內停止治療。

在治療結束後，曾觀察到達20%的復發性第一型肝腎症候群病人有反應。於再治療時使用 terlipressin通常是有效的。

相關研究數據指出，對於第一型肝腎症候群病人，於治療中添加人類白蛋白可能比僅使用 terlipressin更有效。人類白蛋白的用量應參考相關最新指南。

作為快速靜脈注射方式(bolus injection)的替代給藥方法，可採用連續靜脈輸注(continuous IV infusion)方式，以起始劑量2毫克terlipressin acetate/每24小時，增加至最多12毫克terlipressin acetate/每24小時的方式給藥。相較於以快速靜脈注射的方式給藥，terlipressin以連續靜脈輸注的方式給藥時發生嚴重不良反應事件的機率較低 (請見10.2藥效藥理特性一節)。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全

除非在判定其臨床效益大於風險的情況下(請見5.1警語/注意事項)，Terlipressin應避免於使用晚期腎功能障礙 (advanced renal dysfunction)，如基礎血清肌酸酐(baseline SCr) $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL)之病人。

肝功能不全

除非在判定其臨床效益大於風險的情況下(請見5.1警語/注意事項)，Terlipressin應避免於使用嚴重肝臟疾病，如慢性肝衰竭急性惡化(acute-on-chronic liver failure, ACLF) 達第三級及/或末期肝病評分模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 分數 ≥ 39 分之病人。

老年族群

目前對於老年族群，沒有建議劑量相關的數據。

小兒族群

目前對於小兒族群，沒有建議劑量相關的數據。

給藥方式**靜脈注射**

第一型肝腎症候群：靜脈注射(IV injection)或靜脈輸注(IV infusion)

4 禁忌

禁忌使用於懷孕婦女。

對 terlipressin 或其任一種賦型劑過敏。

禁用於目前或近期(3個月內)發生缺血性心臟疾病的病人。

5 警語及注意事項**5.1 警語/注意事項****適用於第一型肝腎症候群的警語及注意事項**

在開始第一型肝腎症候群的治療前，應先排除其他類型的急性腎損傷病人。

腎功能不全

當使用terlipressin治療第一型肝腎症候群病人時，除非在判定其臨床效益大於風險的情況下(請見5.1警語/注意事項)，Terlipressin應避免於使用晚期腎功能障礙 (advanced renal dysfunction)，如基礎血清肌酸酐(baseline SCr) $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL) 之病人，臨床試驗在此類型的病人組別中，曾觀察到逆轉肝腎症候功效降低、不良反應風險增加、及死亡率增加的情況 (請見3.3特殊族群用法用量)。

肝功能不全

除非在判定其臨床效益大於風險的情況下(請見5.1警語/注意事項)，Terlipressin應避免於使用嚴重肝臟疾病，如慢性肝衰竭急性惡化(acute-on-chronic liver failure, ACLF) 達第三級及/或末期肝病評分模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 分數 ≥ 39 分之病人，臨床試驗在此類型的病人組別中，曾觀察到逆轉肝腎症候功效降低、呼吸衰竭風險增加、及死亡率增加的情況 (請見3.3特殊族群用法用量一節)。

如有terlipressin相關之不良反應(呼吸衰竭、缺血)，可能會使病人不符合肝臟移植的資格。對於將肝臟移植視為優先順位的病人(例如：MELD ≥ 35)，除非在判定臨床效益大於風險的情況下，否則應避免使用terlipressin。

呼吸相關事件

在接受terlipressin治療的第一型肝腎症候群病人當中，曾觀察到呼吸衰竭死亡的案例，包含因體液容積過量而造成呼吸衰竭的情況。

新發呼吸困難或呼吸系統疾病惡化的病人，在開始使用第一劑terlipressin前應先穩定病情。

需測得血氧飽和度基準值(baseline oxygen saturation)，因terlipressin不可用於缺氧(hypoxic)之病人。可使用連續脈搏血氧儀和定期臨床評估監測病人的變化。

當依據標準指引併用人類白蛋白與terlipressin於第一型肝腎症候群治療時，應謹慎行事。如果出現呼吸衰竭或體液容積過量的症狀，應考量降低人類白蛋白劑量。若呼吸相關症狀嚴重或未有改善，應停止使用terlipressin治療。

應避免使用於ACLF 達第三級之病人，因為此類型病人具顯著呼吸衰竭風險。

敗血症/敗血性休克

在接受terlipressin治療的第一型肝腎症候群病人當中，曾觀察到敗血症/敗血性休克，且包含的死亡的案例。尚未確定其與terlipressin的因果關係。應每天應密切監測病人是否出現感染的徵兆及症狀。

適用於所有適應症的警語及注意事項

治療中監測

治療期間要定期監測血壓、心電圖或心率、血氧飽和度、血清鈉、鉀和體液平衡。

患有心血管和肺部疾病的病人

有缺血性心臟病或肺部疾病的病人應慎用，因terlipressin可能引起缺血或肺靜脈鬱血(pulmonary vascular congestion)。

治療高血壓病人時也應特別小心。

敗血性休克病人

低心搏輸出的敗血性休克病人，不應使用 terlipressin。

注射部位反應

為了避免注射部位局部壞死，一定要靜脈注射。

皮膚壞死

在terlipressin的上市後經驗當中，曾觀察到幾例與注射部位無關的皮膚缺血及壞死的案例(請見8.副作用/不良反應一節)。患有糖尿病及肥胖的病人似乎有較高傾向，因此，對此這些病人使用terlipressin時應小心。

Torsade de pointes

在臨床試驗及上市後的使用經驗中，曾有數個QT間隔延長與心室性心律不整包括Torsade de pointes的通報案例(請見8.副作用/不良反應一節)。大部分病人有好發因子，如基礎QT間隔延長、電解質異常(低血鉀、低血鎂)或併用延長QT間隔的藥物。對於有QT間隔延長病史、電解質異常、或併用會延長QT間隔藥物(請見7交互作用一節)的病人使用terlipressin，應非常小心。

兒童和老年人

因為對兒童和老年人的經驗有限，所以治療時要特別小心。

5.3 操作機械能力

沒有對駕駛及操作機械影響的相關研究。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕期間 terlipressin 治療是禁忌(請參閱4.禁忌及10.3臨床前安全性資料)。目前已經顯示，於懷孕初期，terlipressin 會造成子宮收縮和增加子宮內壓，以及降低子宮血流。Terlipressin 可能對懷孕及胎兒有害。

動物試驗結果顯示兔子接受terlipressin 治療後，出現自發性流產和畸形。

6.2 哺乳

關於 terlipressin 進入到人乳汁的情況，目前並沒有足夠的資料。對於terlipressin 排出至乳汁未進行相關動物試驗。不能排除對哺乳的孩子可能帶來之風險。需考慮對於哺乳的孩子帶來之利益

及使用terlipressin治療之婦女之利益，再決定是否繼續/停止哺乳或是繼續/停止使用terlipressin。

6.3 有生育能力的女性與男性

關於terlipressin對於生育能力的影響，目前並沒有相關人體數據。動物研究未表明terlipressin對於男性生育能力有有害影響（請見10.3臨床前安全性資料一節）。

7 交互作用

與 terlipressin 一起使用時，非選擇性的 beta 阻斷劑對門靜脈的降壓作用會增強。與已知有降低心率作用的藥物製劑（例如：propofol、sufentanil）同時使用時，心率和心搏輸出可能會降低。這些作用是因為血壓升高後經由迷走神經的反射性抑制心臟活性所造成。

Terlipressin會誘發torsade de pointes（請見5.1警語/注意事項及8.副作用/不良反應副作用等章節）。因此，病人若併用會延長QT間隔的藥物如IA與III類抗心律不整藥物、紅黴素、特定抗組織胺及三環抗憂鬱劑，或是會引起低血鉀或低血鎂的藥物（例如某些利尿劑），應謹慎使用terlipressin。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資訊摘要

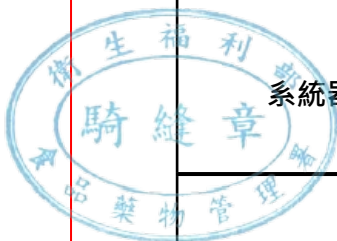
臨床試驗中最常報告的不良作用是：腹痛、噁心、腹瀉、蒼白、呼吸困難、呼吸衰竭（對於第一型HRS）、嘔吐和心率過慢。

除非能控制體液平衡，terlipressin 的抗利尿作用可能導致低血鈉症。

因不同適應症間不良反應預期發生頻率不同，故部分不良反應於下表中列出兩次。

不良反應列表：

系統器官分類	非常常見 (≥1/10)	常見 (≥1/100 到 <1/10)	不常見 (≥1/1000 到 <1/100)	未知 ^a
感染和寄生蟲感染		敗血症/ 敗血性休克 ^{b, c}		
新陳代謝和營養異常		低血鈉症		
神經系統異常		頭痛		
心臟異常		胸痛 心率過緩 心率過快	心房顫動 心肌梗塞 Torsade de pointes 心臟衰竭 心室期外收縮 ^d	
血管異常		血管收縮 周邊缺血	熱潮紅	



系統器官分類	非常常見 (≥1/10)	常見 (≥1/100 到 <1/10)	不常見 (≥1/1000 到 <1/100)	未知 ^a
		蒼白 高血壓 發紺		
呼吸、胸腔和縱隔異常	呼吸衰竭 ^b 呼吸困難 ^b	肺水腫 呼吸急迫 ^b 呼吸困難 ^e	呼吸急迫 ^e 呼吸衰竭 ^e	
胃腸道異常	腹痛	腹瀉 噁心 嘔吐	腸道缺血	
皮膚和皮下組織異常			皮膚壞死 (與注射部位無關) ^{c, d}	
懷孕、分娩和出生前後情況				子宮劇烈收縮
生殖系統和乳房異常				子宮缺血
全身異常和注射部位異常			注射部位壞死	

a. 無法根據現有數據估計這些不良事件的頻率。

b. 適用於第一型肝腎症候群。頻率是根據臨床試驗OT-0401, REVERSE 及CONFIRM中彙總之安全群體分析統計而得。

c. 詳細資訊請見5.1警語/ 注意事項一節。

d. 如果未於臨床試驗中觀察到，上市後觀察到的不良反應將依理論計算的頻率類別呈現。

e. 適用於出血性食道靜脈曲張。

選定不良反應之說明

與給藥方式相關之安全性

根據一專門隨機對照多中心試驗的結果，連續靜脈輸注(continuous IV infusion) terlipressin的嚴重不良反應事件發生率可能低於快速靜脈注射(IV bolus)給藥(請見3.1 用法用量及10.2藥效藥理特性等節)。

上市後經驗: 曾有通報引起橫紋肌溶解症之案例。

9 過量

不可超過建議劑量，因為嚴重的循環性不良作用的風險與劑量相關。

已知有高血壓病人的血壓升高可使用 150 mcg clonidine 靜脈注射控制。

治療期間發生心率過緩可使用 atropine 治療。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Terlipressin 一開始自己會產生作用，然後會被酵素切斷轉變成離胺酸血管加壓素(lysine vasopressin)。1 和 2 毫克的 terlipressin acetate 能有效地降低門靜脈壓，並造成顯著的血管收縮。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：腦下垂體後葉賀爾蒙 (血管加壓素 [vasopressin] 及類似藥物)。

ATC 碼：H 01 BA 04。

門靜脈壓和奇靜脈血流的降低與劑量有關。低劑量時，作用 3 小時後會下降，血液動力學數據顯示，terlipressin acetate 2 毫克比 1 毫克有效，因為較大的劑量能在整個治療期間 (4 小時) 產生比較可靠的作用。

臨床功效及安全性

肝硬化第一型肝腎症候群病人(type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis) 於治療時使用連續靜脈輸注(continuous IV infusion)與快速靜脈注射(IV boluses)之比較

一開放性隨機對照多中心試驗曾比較連續靜脈輸注與快速靜脈注射terlipressin的安全性。78名第一型肝腎症候群病人被隨機分配到terlipressin初始劑量為每日2毫克的連續靜脈輸注組或每4小時0.5毫克的快速靜脈注射組。如遇沒有反應的情況，兩組的劑量皆可逐漸增加至最終劑量每日12毫克。兩組皆給予同樣劑量的白蛋白。主要試驗指標定義為兩組之間治療相關不良反應事件(adverse events, AEs)的發生率。連續輸注組治療相關AEs及治療相關嚴重AEs的總發生率皆低於快速注射組 (所有治療相關AEs：12/34 病人(35%) vs 23/37 病人(62%), $p<0.025$ ；治療相關嚴重AEs：7/34 病人 (21%) vs 16/37 病人(43%); $p<0.05$)。連續輸注組與快速注射組對於terlipressin的反應率在統計學上未有顯著差異(76% vs 65%)。90天無移植存活率 (probability of 90-day transplant-free survival) 亦沒有顯著差異(53% vs 69%)。

10.3 臨床前安全性資料

根據單劑量和重複劑量以及基因毒性等臨床前數據顯示對人類沒有特別的危險性。在相對於人類暴露劑量下，從動物觀察到的只有 terlipressin 藥理作用所造成的一些作用。對於發生這些作用，目前沒有動物的藥物動力學數據可以和人類做比較，但因為施打的途徑是靜脈，所以可以假設在動物研究中，實質上為全身性暴露。

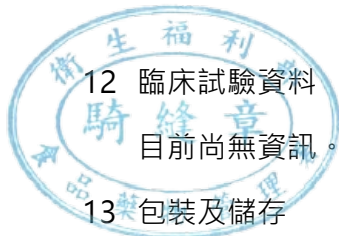
一項大鼠的致畸胎之藥物血漿濃度研究證實，terlipressin 無不良作用，但會造成兔子流產發生，或許與母兔的毒性作用有關，有少數胎兒有骨化異常，及一項單一獨立的顎裂病例。

Terlipressin 沒有執行致癌性的研究。

11 藥物動力學特性

本藥物動力學是遵照二房室模型。研究發現半衰期約 40 分鐘，代謝清除率約 9 毫升/公斤/分鐘，而分布體積約 0.5 升/公斤。

研究發現，GLYPRESSIN® 施打後，於血漿中，約 30 分鐘後達到理想的離胺酸血管加壓素濃度，60 到 120 分鐘後達到最高濃度。因為 terlipressin 和離胺酸血管加壓素之間有 100% 交互作用，所以這兩種物質沒有專一性的放射免疫分析 (RIA) 方法。



12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

透明無色玻璃安瓿 (第 I 類玻璃) 內含 8.5 毫升藥液。

包裝: 1 盒含 5 安瓿 (每安瓿含 8.5 毫升)。

13.2 效期

2年

13.3 儲存條件

存放在冰箱 (2 °C - 8 °C)。安瓿要放在紙盒內以防日曬。

15 其他

不相容性

因為沒有相容性研究，所以本藥物製劑不能與其他藥物製劑混合。

丟棄時注意事項

任何未使用的藥品或廢棄物須遵照當地要求進行處理。

製造廠

製造廠：ZENTIVA K.S.

U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Dolni Mecholupy, Czech Republic

包裝廠：Ferring-Léčiva, a.s.

Ke Skále 455, 252 50 Vestec (areál společnosti ECP, a.s.), Czech Republic

包裝廠：ZENTIVA K.S.

U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Dolni Mecholupy, Czech Republic

藥商

輝凌藥品股份有限公司

台北市中山區松江路111號11樓

電話：(02)25158277