

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Glypressin 1 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 mg terlipresin acetata, što odgovara 0,86 mg terlipresina. Koncentracija pripremljene otopine je 0,2 mg terlipresin acetata/ml.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 0,77 mmol (17,7 mg) natrija. .

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (bočica):

Bijeli liofilizirani prašak

Otapalo (ampula):

Bistra, bezbojna tekućina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Glypressin je indiciran za krvarenje iz varikoziteta jednjaka.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli:

U početku se daje intravenska injekcija lijeka Glypressin u dozi od 2 mg svaka 4 sata. Liječenje je potrebno održavati tako da krvarenje bude pod kontrolom 24 sata, ali ne duže od 48 sati. Nakon početne doze, doza se može smanjiti na 1 mg i.v. svaka 4 sata u bolesnika s tjelesnom težinom < 50 kg ili u slučaju nastanka nuspojava.

Posebne populacije

Stariji:

Nema dostupnih podataka za preporuku doziranja u starijih.

Pedijatrijska populacija:

Nema dostupnih podataka za preporuku doziranja u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene:

intravenska injekcija

4.3 Kontraindikacije

Kontraindiciran u trudnoći.

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nadzor tijekom liječenja

Tijekom liječenja potrebno je redovito nadzirati arterijski tlak, EEG ili srčanu frekvenciju, zasićenost kisikom, razine natrija i kalija u serumu, kao i ravnotežu tekućine.

Potreban je poseban oprez u bolesnika s kardiovaskularnom ili pulmonarnom bolesti jer terlipresin može potaknuti ishemiju i pulmonarnu vaskularnu kongestiju. Također je potreban oprez u liječenju bolesnika s hipertenzijom.

Septički šok

Terlipresin se ne smije primjenjivati u bolesnika u septičkom šoku s niskim srčanim minutnim volumenom.

Reakcija na mjestu injiciranja

Da bi se izbjegla lokalna nekroza kože na mjestu primjene injekcije, injekcija se mora davati intravenski.

Nekroza kože

Nakon stavljanja terlipresina u promet zabilježeno je nekoliko slučajeva kožne ishemije i nekroze, a koji nisu bili povezani s mjestom injiciranja (vidjeti dio 4.8). Izgleda da bolesnici s dijabetesom melitusom i s prekomjernom težinom imaju veću sklonost za razvoj ove reakcije. Stoga je nužan oprez kod primjene terlipresina u ovih bolesnika.

Torsade de pointes

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je nekoliko slučajeva produljenja QT intervala i ventrikularnih aritmija koji uključuju „torsade de pointes“ (vidjeti dio 4.8). U većini slučajeva bolesnici su imali predisponirajuće čimbenike kao što su bazalno produljenje QT intervala, poremećaje u elektrolitima (hipokalijemija, hipomagnezijemija) ili liječenje lijekovima koji također djeluju na produljenje QT intervala. Prema tome, potreban je izniman oprez kod primjene terlipresina u bolesnika koji imaju u anamnezi produljenje QT intervala, poremećaje u elektrolitima ili se paralelno liječe lijekovima koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija i stariji bolesnici:

Potreban je poseban oprez u liječenju djece i starijih bolesnika, jer je iskustvo u ovih skupina ograničeno.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terlipresin pojačava hipotenzivni učinak neselektivnih beta-blokatora na venu portu. Istodobno liječenje lijekovima za koje se zna da imaju bradikardijski učinak (npr., propofol, sufentanil) može usporiti srčanu frekvenciju i smanjiti srčani minutni volumen. Učinci su rezultat refleksogene inhibicije srčane aktivnosti putem živca vagusa zbog povišenog arterijskog tlaka.

Terlipresin može prouzročiti „torsade de pointes“ (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Treba primijeniti iznimni oprez kod primjene terlipresina u bolesnika koji se paralelno liječe lijekovima koji mogu produljiti QT interval, kao što su antiaritmici klase IA i III, eritromicin, određeni antihistaminici i triciklički

antidepresivi ili se liječe lijekovima koji mogu prouzročiti hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju (npr. neki diuretici).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Liječenje lijekom Glypressin kontraindicirano je za vrijeme trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3). Pokazalo se da Glypressin uzrokuje kontrakcije maternice i povišuje intrauterini tlak u ranoj trudnoći te može smanjiti protok krvi kroz maternicu. Glypressin može imati štetne učinke na trudnoću i fetus.

U kunića su nakon liječenja Glypressinom primijećeni spontani pobačaji i malformacije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se terlipresin u ljudsko mlijeko. Izlučivanje terlipresina u mlijeko nije proučavano u životinja. Rizik za dojeno dijete ne može se isključiti. Odluka o tome treba li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju terlipresinom treba biti donesena uvažavajući prednosti dojenja za dijete i prednosti terapije terlipresinom za ženu koja doji.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima su bol u abdomenu, mučnina, proljev, bljedoća, povraćanje i bradikardija.

Antidiuretski učinak lijeka Glypressin može prouzročiti hiponatrijemiju ukoliko se ne kontrolira ravnoteža tekućine.

Tablični popis nuspojava

MedDRA				
Organski sustav	Vrlo često (>1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Nepoznato*
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiponatrijemija		
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja		
Srčani poremećaji		bol u prsištu bradikardija tahikardija	atrijska fibrilacija infarkt miokarda Torsade de pointes zatajenje srca ventrikularne ekstrasistole**	
Krvožilni poremećaji		vazokonstrikcija periferna ishemija bljedoća hipertenzija cijanoza	naleti vrućine	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i		edem pluća dispneja	respiratorno zatajenje respiratorni distres	

MedDRA				
Organski sustav	Vrlo često (>1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Nepoznato*
sredoprsja				
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	proljev mučnina povraćanje	intestinalna ishemija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			nekroza kože (koja nije povezana s mjestom injiciranja)**; ***	
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				hipertonus uterusa
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				ishemija uterusa
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			nekroza na mjestu primjene injekcije	

* Učestalost ovih nuspojava se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

** Učestalost nuspojava koje su ustanovljene nakon stavljanja lijeka u promet je predočena na bazi teorijski izračunate učestalosti ukoliko već nisu ustanovljene u kliničkim ispitivanjima

*** Vidjeti dio 4.4 za dodatne informacije

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Preporučena doza u posebnim populacijama bolesnika se ne smije prekoračiti, jer rizik od teških cirkulacijskih nuspojava ovisi o dozi.

Povišeni krvni tlak u bolesnika s prepoznatom hipertenzijom može se kontrolirati pomoću 150 µg klonidina i.v.

Bradikardiju koja zahtijeva liječenje treba liječiti atropinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: hormoni stražnjeg režnja hipofize (vazopresin i analozi), ATK oznaka: H01B A04.

Terlipresin (triglicil-lizin-vazopresin) je sintetički analog prirodnog hormona stražnjeg režnja hipofize, vazopresina.

Terlipresin je predlijeak koji sam ima djelomično unutarnje djelovanje. Terlipresin se enzimskim cijepanjem transformira u potpuno aktivni metabolit lizin-vazopresin (LVP). Doze od 1 i 2 mg terlipresin acetata učinkovito smanjuju tlak u veni porti i izazivaju izrazitu vazokonstrikciju. Sniženje

portalnog tlaka i protoka krvi kroz venu azigos ovisi o dozi. Učinak male doze smanjuje se nakon 3 sata, dok hemodinamički podaci pokazuju da je doza od 2 mg učinkovitija od doze od 1 mg, s produljenim učinkom tijekom cijelog razdoblja liječenja od 4 do 6 sati.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika slijedi model s dva odjeljka sa brzom fazom distribucije.

Apsorpcija

Terlipresin se primjenjuje intravenski što rezultira trenutnom sistemskoj izloženosti.

Distribucija

U bolesnika s cirozom jetre, s ili bez koja hepatorenalnog sindroma, zabilježena je srednja vrijednost volumena distribucije unutar raspona 0,2 do 0,5 l/kg u dva klinička ispitivanja u ispitanika japanskog podrijetla odnosno ispitanika bijele rase, redom..

Biotransformacija

Koncentracija aktivnog metabolita lizin-vazopresina počinje rasti približno 30 minuta nakon bolus primjene terlipresina, a postiže vršnu vrijednost u roku od 60 do 120 minuta nakon primjene terlipresina.

Eliminacija

Poluvijek konačne eliminacije terlipresina je približno 40 minuta u bolesnika s cirozom jetre, s ili bez hepatorenalnog sindroma, te je zabilježena srednja vrijednost klirensa u rasponu od 5 do 9 ml/kg/min u dva klinička ispitivanja u ispitanika japanskog podrijetla odnosno ispitanika bijele rase, redom.

Linearnost

Terlipresin pokazuje dozno-ovisni i približno proporcionalni porast u potpunoj izloženosti (AUC) nakon jedne i.v. injekcije u zdravih osoba (n=2-14 osoba po doznoj skupini) kod doza u rasponu od 5 do 30 µg/kg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti. Pri dozama koje su važne za ljude, jedini primijećeni učinci u životinja bili su oni koji su se mogli pripisati farmakološkom djelovanju terlipresina. Ne postoje dostupni farmakokinetički podaci iz ispitivanja na životinjama da bi se mogla napraviti usporedba s plazmatskim koncentracijama u ljudi pri kojima se vide takvi učinci, ali kako je put primjene intravenski, može se pretpostaviti da u ispitivanjima na životinjama postoji znatna sistemska izloženost.

Embriofetalna ispitivanja u štakora nisu pokazala štetne učinke terlipresina, ali u kunića su primijećeni pobačaji, vjerojatno povezani s toksičnošću za majku, a postojale su i anomalije osifikacije u malog broja fetusa i jedan izolirani slučaj rascijepljenog nepca.

Kancerogenost terlipresina nije se ispitivala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

manitol (E 421)
kloridna kiselina

Otapalo:
natrijev klorid
kloridna kiselina 1M za prilagodbu pH
natrijev hidroksid za prilagodbu pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.
Lijek se mora primijeniti odmah nakon pripreme.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tip I s čepom od brombutilne gume i ampula od stakla tip I.
Veličina pakiranja: 5 kompleta od 1 bočice + 1 ampule

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Pomiješati otapalo s praškom za injekciju kroz gumeni čep na bočici. Bistra pripremljena otopina mora se ubrizgati u venu odmah nakon pripreme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ferring GmbH
Wittland 11
24109 Kiel
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-413434003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

01.04.2015./07.05.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.02.2026.