

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 ilisrčanu 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.

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 antidepressivi 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 povisuje 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

Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima (učestalost 1-10%) su bljedoća, povišen krvni tlak, bolovi u abdomenu, mučnina, proljev i glavobolja.

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

Tablični popis nuspojava

MedDRA			
Organski sustav	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiponatrijemija	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		
Srčani poremećaji	bradikardija	atrijska fibrilacija ventrikularne ekstrasistole tahikardija bol u prsištu infarkt miokarda Torsade de pointes zatajenje srca	
Krvožilni poremećaji	vazokonstrikcija periferna ishemija bljedoća hipertenzija	naleti vrućine cijanoza	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		respiratorni distres respiratorno zatajenje edem pluća	dispneja
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu proljev	mučnina povraćanje intestinalna ishemija	

MedDRA			
Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		nekroza kože	
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	

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 predlijek 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 sistemski 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
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

04. prosinca 2023.