

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Glypressin 1 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena ampula z 8,5 ml raztopine vsebuje 1 mg terlipresin acetata, kar ustreza 0,85 mg terlipresina (prosta baza). Koncentracija raztopine je 0,12 mg terlipresin acetata/ml, kar ustreza 0,1 mg terlipresina (prosta baza)/ml.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ampula vsebuje 1,33 mmol (ali 30,7 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra, brezbarvna tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Glypressin je namenjeno za zdravljenje krvavečih varic požiralnika.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli:

Začetni odmerek je 2 mg zdravila Glypressin intravensko vsake 4 ure. Zdravljenje je treba vzdrževati, dokler se ne doseže zaustavitve krvavitve za 24 ur, vendar največ 48 ur. Pri bolnikih s telesno maso < 50 kg ali ob pojavu neželenih učinkov se lahko po začetnem odmerku odmerek zmanjša na 1 mg intravensko vsake 4 ure.

Posebne populacije

Starejši:

Na voljo ni podatkov glede priporočenega odmerjanja za starejše.

Pediatrična populacija:

Na voljo ni podatkov glede priporočenega odmerjanja za pediatrično populacijo.

Način uporabe

i.v. injiciranje

4.3 Kontraindikacije

Kontraindicirano med nosečnostjo.

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje med zdravljenjem

Med zdravljenjem je treba redno spremljati krvni tlak, EKG ali srčno frekvenco, nasičenost s kisikom, koncentraciji natrija in kalija v serumu kot tudi ravnovesje tekočin. Pri zdravljenju bolnikov s srčno-žilnimi ali pljučnimi boleznimi je potrebna posebna previdnost, saj lahko terlipresin povzroči ishemijo in kongestijo žil v pljučih. Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo.

Septični šok

Pri bolnikih s septičnim šokom, ki imajo nizek minutni volumen srca, se terlipresina ne sme uporabljati.

Reakcije na mestu injiciranja

V izogib lokalni nekrozi kože na mestu injiciranja je treba zdravilo injicirati i.v.

Nekroza kože

Med izkušnjami, pridobljenimi v obdobju trženja terlipresina, so poročali o več primerih kožne ishemije in nekroze, ki ni bila povezana z mestom injiciranja (glejte poglavje 4.8). Kot kaže so bolniki s sladkorno boleznijo in debelostjo bolj nagnjeni k tej reakciji. Zato je pri dajanju terlipresina tem bolnikom potrebna previdnost.

Torsade de pointes

Med kliničnim preizkušanjem in med izkušnjami, pridobljenimi v obdobju trženja, so poročali o več primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularnih aritmijah, vključno s "Torsade de pointes" (glejte poglavje 4.8). V večini primerov so imeli bolniki predispozicijske dejavnike, kot so bazalno podaljšanje intervala QT, motnje elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija) ali so jemali zdravila s sočasnim učinkom na podaljšanje intervala QT. Zato je potrebna posebna previdnost pri uporabi terlipresina pri bolnikih z anamnezo podaljšanega intervala QT, motnjami elektrolitov ali pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija in starejši ljudje:

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju otrok in starostnikov, ker so izkušnje v teh dveh skupinah bolnikov pomanjkljive.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 30,7 mg natrija na ampulo, kar je enako 1,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Terlipresin poveča hipotenzivni učinek neselektivnih antagonistov beta-receptorjev na portalno veno. Sočasno zdravljenje z zdravili, ki imajo znan bradikardni učinek (npr. propofol, sufentanil), lahko zniža srčno frekvenco in minutni volumen srca. Ti učinki nastopijo kot posledica refleksogene inhibicije srčne aktivnosti po vagusnem živcu zaradi povišanega krvnega tlaka.

Terlipresin lahko sproži "torsade de pointes" (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Zato je potrebna posebna previdnost pri uporabi terlipresina pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo zdravila za podaljševanje intervala QT, kot so antiaritmiki razreda IA in III, eritromicin, določene antihistaminike in triciklične antidepresive ali zdravila, ki lahko povzročijo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (npr. nekateri diuretiki).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Glypressin je med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.3). Ugotovili so, da zdravilo Glypressin povzroča krčenje maternice in povišan znotrajmaternični tlak v zgodnji nosečnosti ter lahko zmanjša krvni pretok skozi maternico. Zdravilo Glypressin ima lahko škodljive učinke na nosečnost in plod.

Pri kuncih so po zdravljenju z zdravilom Glypressin opazili spontane prekinitve brejosti in malformacije.

Dojenje

Ni znano, ali se terlipresin izloča v človeško mleko. Izločanje terlipresina v mleko pri živalih ni bilo raziskano. Tveganja za doječega otroka ni mogoče izključiti. Pri sprejemanju odločitve o nadaljevanju/prenehanju dojenja ali o nadaljevanju/prenehanju zdravljenja s terlipresinom je potrebno pretehtati prednosti dojenja za otoka in prednosti zdravljenja s terlipresinom za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki v kliničnih raziskavah so bolečine v trebuhu, navzea, driska, bledica, bruhanje in bradikardija.

Brez nadzora ravnovesja tekočin lahko antidiuretični učinek zdravila Glypressin povzroči hiponatriemijo.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

MedDRA				
Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Neznana pogostnost*
Presnovne in prehranske motnje		hiponatriemija		
Bolezni živčevja		glavobol		
Srčne bolezni		bolečine v prsnem košu bradikardija tahikardija	atrijska fibrilacija miokardni infarkt torsade de pointes srčno popuščanje ventrikularne ekstrasistole**	
Žilne bolezni		vazokonstrikcija periferna ishemija bledica hipertenzija cianoza	vročinski obliv	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		pljučni edem dispneja	odpoved dihal dihalna stiska	
Bolezni prebavil	trebušne bolečine	driska navzea bruhanje	črevesna ishemija	
Bolezni kože in podkožja			nekroza kože (ki ni povezana z mestom dajanja)**, ***	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in				hipertonus maternice

perinatalnem obdobju				
Motnje reprodukcije in dojk				ishemija maternice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			nekroza na mestu injiciranja	

* Pogostnosti teh neželenih dogodkov ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

** Neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja, so predstavljeni po kategorijah pogostnosti na podlagi teoretično izračunane pogostnosti, če niso opaženi v kliničnih preskušanjih.

*** Za dodatne informacije glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Priporočenega odmerka se pri specifični populaciji bolnikov ne sme prekoračiti, saj je tveganje za pojav hudih cirkulatornih neželenih učinkov odvisno od velikosti odmerka.

Povišan krvni tlak pri bolnikih z znano hipertenzijo se lahko uravna s 150 µg klonidina intravensko. Bradikardijo, ki zahteva zdravljenje, je treba zdraviti z atropinom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hormoni zadnjega režnja hipofize; Vazopresin in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01BA04.

Terlipresin (triglicil-lizin-vazopresin) je sintetični analog naravnega hormona zadnjega dela hipofize vazopresina.

Terlipresin je predzdravilo z delno intrinzično aktivnostjo. Z encimsko cepitvijo se pretvori v aktiven presnovek lizin-vazopresin (LVP). Odmerka terlipresin acetata po 1 mg in 2 mg učinkovito znižata portalni venski tlak in povzročita znatno vazokonstrikcijo. Znižanje portalnega tlaka in pretoka krvi skozi veno azigos je odvisno od velikosti odmerka. Učinek nižjega odmerka se zmanjša po 3 urah, medtem ko hemodinamski podatki kažejo, da je odmerek 2 mg učinkovitejši od 1 mg s trajnim učinkom skozi celotno obdobje zdravljenja od 4 do 6 ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika ustreza dvoprostornemu modelu s hitro fazo porazdelitve.

Absorpcija

Terlipresin se daje intravensko, kar povzroči takojšnjo sistemsko izpostavljenost.

Porazdelitev

Pri bolnikih z jetrno cirozo z ali brez hepatorenalnega sindroma so v dveh kliničnih preskušanjih poročali o povprečnem volumnu porazdelitve v razponu od 0,2 do 0,5 l/kg pri Japoncih oziroma belcih.

Biotransformacija

Koncentracija aktivnega presnovka, lizin-vazopresin, se začne povečevati približno 30 minut po bolusnem dajanju terlipresina in najvišje vrednosti doseže med 60 in 120 minut po dajanju terlipresina.

Izločanje

Končna razpolovna doba izločanja terlipresina je približno 40 minut pri bolnikih z jetrno cirozo z ali brez hepatorenalnega sindroma, v dveh kliničnih preskušanjih pa so poročali o povprečnem očistku v razponu od 5 do 9 ml/kg/min pri Japoncih oziroma belcih.

Linearnost

Terlipresin je v razponu odmerkov med 5 in 30 µg/kg pokazal odvisnost od odmerka in približno sorazmerno povečanje skupne izpostavljenosti (AUC) po enkratnem intravenskem injiciranju pri zdravih osebah (n = 2–14 preiskovancev na skupino odmerkov).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti enkratnega odmerka in pri ponavljajočih odmerkih ter genotoksičnosti ne kažejo tveganja za človeka. Odmerki, ki se uporabljajo pri človeku, so pri živalih povzročili le učinke, ki jih lahko pripišemo farmakološki aktivnosti terlipresina. Farmakokinetičnih podatkov o plazemskih koncentracijah, pri katerih je v raziskavah na živalih prišlo do teh učinkov, ni na razpolago za primerjavo s človekom; ker pa je bil način vnosa intravenski, se lahko za raziskave na živalih predpostavlja precejšnja sistemska izpostavljenost.

Embrio-fetalna raziskava na podganah ni pokazala nobenih škodljivih učinkov terlipresina; pri kuncih pa so opazili spontane prekinitve brejosti, najverjetneje v povezavi s toksičnostjo za mater, ter osifikacijske anomalije pri manjšem številu zarodkov in en sam primer razklanega ustnega neba (volčje žrelo).

Študije karcinogenosti terlipresina niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
ocetna kislina
natrijev acetat trihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

8,5 ml raztopine v ampulah iz prozornega, brezbarvnega stekla (steklo tipa I)

velikost pakiranja: 5 x 8,5 ml

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ferring GmbH
Wittland 11
24109 Kiel
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/00711/001 (škatla s 5 ampulami z 8,5 ml raztopine)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25.11.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 08.12.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 5. 2024