

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Glypressin 1 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna ampulka s 8,5 ml roztoku obsahuje 1 mg terlipresíniumacetátu, čo zodpovedá 0,85 mg voľnej bázy terlipresínu. Koncentrácia injekčného roztoku je 0,12 mg terlipresíniumacetátu v 1 ml, čo zodpovedá 0,1 mg voľnej bázy terlipresínu v 1 ml.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna ampulka obsahuje 1,33 mmol (alebo 30,7 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číra bezfarebná kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Glypressin je indikovaný na liečbu krvácania z varixov pažeráka.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí:

Na úvod sa podáva intravenózna injekcia 2 mg Glypressinu injekčný roztok každé 4 hodiny. Liečba má pokračovať až dovtedy, pokiaľ krvácanie nie je pod kontrolou 24 hodín, ale maximálne do 48 hodín. Po podaní úvodnej dávky sa môže dávkovanie upraviť na 1 mg i.v. každé 4 hodiny u pacientov s telesnou hmotnosťou < 50 kg alebo v prípade výskytu nežiaducich účinkov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti:

K dispozícii nie sú žiadne údaje o odporúčanom dávkovaní u starších pacientov.

Pediatrická populácia:

K dispozícii nie sú žiadne údaje o odporúčanom dávkovaní u pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

i.v. injekcia

4.3 Kontraindikácie

Podávanie je kontraindikované počas gravidity.

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie počas liečby

Počas liečby je potrebné pravidelné sledovanie krvného tlaku, ECG alebo srdcovej frekvencie, saturácie kyslíkom, sérových hladín sodíka a draslíka, ako aj rovnováhy tekutín. Osobitná pozornosť sa vyžaduje pri liečbe pacientov s kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením, pretože terlipresín môže vyvolať ischémiu a kongesciu pľúcnych ciev. Opatrnosť je potrebná aj pri liečbe pacientov s hypertenziou.

Septický šok

Terlipresín sa nemá používať u pacientov so septickým šokom s nízkym srdcovým výdajom.

Reakcia v mieste podania injekcie

Aby sa zabránilo nekróze kože v mieste podania injekcie, injekcia sa musí podať intravenózne.

Torsade de pointes

Počas klinických skúšaní a skúseností po uvedení na trh sa hlásilo niekoľko prípadov predĺženia QT intervalu a ventrikulárnych arytmií vrátane „Torsade de pointes“ (pozri časť 4.8). Vo väčšine prípadov mali pacienti predisponujúce faktory, ako je bazálne predĺženie QT intervalu, abnormality elektrolytov (hypokaliémia, hypomagneziémia) alebo lieky so súbežným účinkom na predĺženie QT intervalu. Preto je potrebná mimoriadna opatrnosť pri použití terlipresínu u pacientov s anamnézou predĺženia QT intervalu, abnormalitami elektrolytov alebo súbežne užívanými liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia a starší pacienti

Pri liečbe detí a starších pacientov sa vyžaduje osobitná pozornosť, pretože sú len obmedzené skúsenosti s jeho použitím u týchto skupín.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 30,7 mg sodíka v jednej ampulke, čo zodpovedá 1,5 % maximálnej dennej dávky 2 g sodíka odporúčanej WHO pre dospelého.

4.5 Liekové a iné interakcie

Terlipresín zvyšuje hypotenzný účinok neselektívnych β -blokátorov na vrátnicovú žilu (*vena portae*). Súbežná liečba s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu (napr. propofol, sufentanil) môže spôsobiť zníženie tepu srdca a srdcového výdaja. Tieto účinky možno pripísať reflexnej inhibícii srdcovej aktivity blúdovým nervom (*nervus vagus*) v dôsledku zvýšeného krvného tlaku.

Terlipresín môže vyvolať „torsade de pointes“ (pozri časti 4.4 a 4.8). Preto je potrebná mimoriadna opatrnosť pri použití terlipresínu u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval, ako sú antiarytmiká triedy IA a III, erytromycín, niektoré antihistaminiká a tricyklické antidepresíva alebo lieky, ktoré môžu spôsobiť hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu (napr. niektoré diuretiká).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Liečba Glypressinom počas gravidity je kontraindikovaná (pozri časti 4.3 a 5.3). Zistilo sa, že Glypressin spôsobuje v ranom štádiu gravidity kontrakcie maternice, zvyšuje vnútramaternicový tlak a môže znížiť prietok krvi maternicou. Glypressin môže mať škodlivé účinky na graviditu a plod.

U králikov sa po liečbe Glypressinom pozoroval spontánny potrat a malformácie.

Dojčenie

Nie je známe, či sa terlipresín vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie terlipresínu do materského mlieka u zvierat sa neštudovalo. Riziko na dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu terlipresínom je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby terlipresínom pre matku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonal sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických skúšaní (frekvencia 1 – 10 %) sú bledosť, zvýšený krvný tlak, bolesť brucha, nauzea, hnačka a bolesť hlavy.

Pokiaľ sa nekontroluje rovnováha tekutín, antidiuretický účinok Glypressinu môže spôsobiť hyponatriémiu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Poruchy metabolizmu a výživy		hyponatriémia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	bradykardia	atriálna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, tachykardia, bolesť na hrudníku, infarkt myokardu, torsade de pointes, zlyhanie srdca	
Poruchy ciev	vazokonstrikcia, periférna ischémia, bledosť, hypertenzia	nával tepla, cyanóza	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dychová tieseň, zlyhanie dýchania, pľúcny edém	dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, hnačka	nauzea, vracanie, intestinálna ischémia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		nekróza kože	

Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období		hypertonus maternice	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		ischémia maternice	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		nekróza v mieste podania injekcie	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Odporúčaná dávka v osobitných skupinách pacientov sa nemá prekročiť, nakoľko vyššia dávka zvyšuje riziko vážnych nežiaducich účinkov na systémový obeh.

Zvýšený krvný tlak u pacientov so známou hypertenziou sa môže kontrolovať klonidínom 150 µg i. v. Terapeutickou odpoveďou na bradykardiu je podanie atropínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny zadného laloka hypofýzy (vazopresín a analógy)
ACT kód: H01BA04

Terlipresín (triglycyl-lyzín-vazopresín) je syntetický analóg prírodného hormónu zadnej hypofýzy vazopresínu.

Terlipresín je pro-liečivo s čiastočnou vnútornou aktivitou. Terlipresín sa enzymatickým štiepením transformuje na plne aktívny metabolit lyzín-vazopresín (LVP). Dávky 1 až 2 mg terlipresínium-acetátu účinne znižujú tlak v portálnej žile (*vena portae*) a vyvolávajú výraznú vazokonstrikciu. Zníženie portálneho tlaku a prietoku krvi v nepárnej žile (*vena azygos*) závisí od dávky. Účinok nízkej dávky začína miznúť po 3 hodinách, pričom hemodynamické údaje ukazujú, že 2 mg dávka je účinnejšia ako 1 mg s trvalým účinkom počas celého 4 až 6 hodinového liečebného intervalu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika sa správa podľa dvojkompartmentového modelu s fázou rýchlej distribúcie.

Absorpcia

Terlipresín sa podáva intravenózne, čo vedie k okamžitej systémovej expozícii.

Distribúcia

U pacientov s cirhózou pečene s alebo bez hepatorenálneho syndrómu sa hlásil priemerný distribučný objem v rozmedzí 0,2 až 0,5 l/kg v dvoch klinických skúšaní u japonských a kaukazských pacientov v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Koncentrácia aktívneho metabolitu, lyzín- vazopresínu, sa začína zvyšovať približne 30 minút po bolusovom podaní terlipresínu a vrcholové hladiny sa dosahujú medzi 60 a 120 minútami po podaní terlipresínu.

Eliminácia

Terminálny polčas eliminácie terlipresínu je približne 40 minút u pacientov s cirhózou pečene s alebo bez hepatorenálneho syndrómu a klírens sa hlásil v rozmedzí 5 až 9 ml/kg/min v dvoch klinických skúšaních u japonských a kaukazských pacientov v uvedenom poradí.

Linearita

Terlipresín preukázal od dávky závislé a približne úmerné zvýšenie celkovej expozície (AUC) po jednorázovej i.v. injekcii zdravým jedincom (n=2 - 14 jedincov na skupinu s dávkou) v rozsahu dávok medzi 5 a 30 µg/kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, získané na základe obvyklých štúdií toxicity jednorázovej dávky, toxicity po podaní opakovaných dávok a genotoxicity, nepreukázali žiadne špecifické riziko pre človeka. Pri dávkach relevantných pre človeka bolo možné pozorovať na zvieratách len také účinky, ktoré možno pripísať farmakologickej aktivite terlipresínu. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje získané u zvierat, ktoré by sa mohli porovnať s plazmatickými koncentraciami u človeka, pri ktorých sa tieto účinky vyskytli. Keďže liek bol podaný intravenózne, na základe štúdií so zvieratami možno usudzovať značnú systémovú expozíciu .

Embryofetálna štúdia u potkanov nepreukázala nežiaduce účinky terlipresínu, no u králikov sa vyskytli potraty pravdepodobne súvisiace s maternálnou toxicitou a u malého počtu plodov sa vyskytli anomálie v osifikácii a ojedinelý prípad rúžštenia podnebia.

Štúdie karcinogenity s terlipresínom sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina octová
Octan sodný trihydrát
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/01543-ZME

Uchovávajú sa v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C). Ampulky uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

8,5 ml injekčného roztoku v čírych bezfarebných sklenených ampulkách (sklo typ I).

Veľkosť balenia: 5 x 8,5 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ferring-Léčiva, a.s.
K Rybníku 475
252 42 Jesenice u Prahy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

84/0874/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30.11.2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023