

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glypressin, 1 mg, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułka z 8,5 mililitrami roztworu zawiera 1 mg terlipresyny octanu (*Terlipressini acetat*), co odpowiada 0,85 mg terlipresyny. Stężenie roztworu wynosi 0,12 mg/ml terlipresyny octanu co odpowiada 0,1 mg/ml terlipresyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna ampułka zawiera 1,33 mmol (co stanowi 30,7 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Glypressin jest wskazany do leczenia krwawienia z żyłaków przełyku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

Początkowo produkt leczniczy Glypressin należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym w ilości 2 mg co 4 godziny. Leczenie należy prowadzić przez 24 godziny, do czasu opanowania krwawienia, ale nie dłużej niż przez 48 godzin.

U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub w razie wystąpienia objawów niepożądanych, po podaniu dawki początkowej, kolejne dawki mogą być zmniejszone do 1 mg dożylnie co 4 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku:

Brak dostępnych danych dotyczących zalecanego dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież:

Brak dostępnych danych dotyczących zalecanego dawkowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Wstrzyknięcie dożylne

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Glypressin jest przeciwwskazany w czasie ciąży.
Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie w czasie leczenia

W czasie leczenia wymagana jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi, EKG lub tętna, wysycenia krwi tlenem (saturacja), stężenia sodu i potasu w surowicy oraz bilansu płynów. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobami układu krążenia lub płuc, ponieważ terlipresyna może wywoływać niedokrwienie i przekrwienie naczyń płucnych. Szczególna ostrożność jest wymagana również podczas leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wstrząs septyczny

Terlipresyny nie należy stosować u pacjentów we wstrząsie septycznym z małą pojemnością minutową serca.

Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

W celu uniknięcia miejscowej martwicy skóry w miejscu podania, wstrzyknięcie musi być podane dożylnie.

Martwica skóry

Po wprowadzeniu terlipresyny do obrotu zgłoszono kilka przypadków niedokrwienia i martwicy skóry niezwiązanych z miejscem wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). Przypuszcza się, że skłonność do tej reakcji jest większa u pacjentów z cukrzycą i otyłością. Dlatego należy zachować ostrożność podając terlipresynę tym pacjentom.

Torsade de pointes

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono kilka przypadków wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu, w tym „torsade de pointes” (patrz punkt 4.8). W większości przypadków pacjenci mieli czynniki predysponujące, takie jak podstawowe wydłużenie odstępu QT, zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia) lub przyjmowali leki wpływające jednocześnie na wydłużenie odstępu QT. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania terlipresyny u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, zaburzeniami elektrolitowymi lub jednocześnie stosującymi leki, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5).

Dzieci, młodzież i osoby w podeszłym wieku:

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia dzieci i osób w podeszłym wieku, ponieważ doświadczenie w tych grupach wiekowych jest ograniczone.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 30,7 mg sodu w każdej ampułce, co odpowiada 1,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Terlipresyna nasila działanie hipotensyjne nieselektywnych beta-adrenolityków w obrębie żyły wrotnej. Równoczesne leczenie lekami wywołującymi bradykardię, takimi jak np. propofol, sufentanyl, może zwalniać tętno i zmniejszać pojemność minutową serca. Działanie to jest spowodowane odruchowym zahamowaniem czynności serca przez nerw błędny z powodu podwyższonego ciśnienia krwi.

Terlipresyna może wywołać „torsade de pointes” (patrz punkty 4.4 i 4.8). Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania terlipresyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki mogące wydłużyć odstęp QT, takie jak leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, erytromycyna, niektóre leki przeciwhistaminowe i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub leki, które mogą powodować hipokaliemię lub hipomagnezemię (np. niektóre leki moczopędne)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Glypressin w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Wykazano, że produkt leczniczy Glypressin wywołuje skurcze macicy i zwiększa ciśnienie wewnątrzmaciczne we wczesnej ciąży oraz może zmniejszać przepływ krwi w macicy. Produkt leczniczy Glypressin może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i płód.

U królików, u których stosowano produkt leczniczy Glypressin, stwierdzono samoistne poronienia i zniekształcenia płodów.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy terlipresyna przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania terlipresyny do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia terlipresyną dla matki, należy podjąć decyzję, czy kontynuować karmienie piersią i przerwać leczenie terlipresyną, czy przerwać karmienie piersią i kontynuować leczenie terlipresyną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Glypressin na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z częstością ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stwierdzanymi w czasie badań klinicznych są: ból brzucha, nudności, biegunka, błądność, wymioty i bradykardia.

Działanie przeciwdiuretyczne produktu leczniczego Glypressin może prowadzić do hiponatremii, o ile nie kontroluje się bilansu płynów.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (>1/10)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		▪ Hiponatremia		
Zaburzenia układu nerwowego		▪ Ból głowy		
Zaburzenia serca		▪ Ból w klatce piersiowej ▪ Bradykardia ▪ Tachykardia	▪ Migotanie przedsionków ▪ Zawał mięśnia sercowego ▪ Zaburzenia rytmu typu Torsade de pointes ▪ Niewydolność serca ▪ Skurcze dodatkowe komorowe**	

Zaburzenia naczyniowe		▪ Skurcz naczyń ▪ Niedokrwienie obwodowe ▪ Bładość ▪ Nadciśnienie ▪ Sinica	▪ Uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		▪ Obrzęk płuc ▪ Duszność	▪ Niewydolność oddechowa ▪ Ostre wyczerpanie oddechowe ▪	
Zaburzenia żołądka i jelit	▪ Ból brzucha	▪ Biegunka ▪ Nudności ▪ Wymioty	▪ Niedokrwienie jelit	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			▪ Martwica skóry (niezwiązana z miejscem podania)**, ***	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				▪ Skurcz macicy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				▪ Zmniejszony przepływ krwi w macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			▪ Martwica w miejscu wstrzyknięcia	

* Częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych nie może być określona na podstawie dostępnych danych

** Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono według kategorii częstości w oparciu o teoretycznie obliczoną częstość występowania, jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych

*** Patrz punkt 4.4 w celu uzyskania dodatkowych informacji

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel: +48 22 49 21 301, Fax: +48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie należy przekraczać zalecanej dawki ponieważ ryzyko poważnych działań niepożądanych ze strony układu krążenia zależy od wielkości dawki.

Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z nadciśnieniem można obniżyć przez podanie dożylnie 150 µg klonidyny.

W razie bradykardii wymagającej leczenia należy zastosować atropinę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony tylnego płata przysadki mózgowej, wazopresyna i jej analogi.
Kod ATC: H01BA04

Terlipresyna (triglicylo-lizyno-wazopresyna) jest syntetycznym analogiem naturalnego hormonu tylnego płata przysadki mózgowej, wazopresyny.

Terlipresyna jest prolekiem o częściowej, wewnętrznej aktywności. Terlipresyna jest przekształcana do w pełni aktywnego metabolitu lizyno-wazopresyny (LVP) w wyniku enzymatycznego rozszczepienia. Dawki 1 mg i 2 mg octanu terlipresyny skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi w żyłę wrotnej i wywołują wyraźne zwężenie naczyń. Obniżenie ciśnienia wrotnego i przepływu krwi w żyłę nieparzystej zależy od wielkości dawki. Działanie mniejszej dawki ulega osłabieniu po 3 godzinach. Dane hemodynamiczne wykazują, że dawka 2 mg jest bardziej skuteczna od dawki 1 mg, a działanie utrzymuje się przez cały okres leczenia trwający od 4 do 6 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka przebiega według modelu dwukompartimentowego z szybką fazą dystrybucji.

Wchłanianie

Terlipresyna jest podawana dożylnie, co powoduje natychmiastową ekspozycję ogólnoustrojową.

Dystrybucja

U pacjentów z marskością wątroby z zespołem wątrobowo-nerkowym lub bez zespołu wątrobowo-nerkowego, średnia objętość dystrybucji wynosiła od 0,2 do 0,5 l/kg mc. w dwóch badaniach klinicznych z udziałem odpowiednio Japończyków i osób rasy kaukaskiej.

Metabolizm

Stężenie aktywnego metabolitu, lizyno-wazopresyny, zaczyna wzrastać po około 30 minutach od podania terlipresyny w bolusie, a maksymalne stężenie osiągnięte jest między 60 a 120 minutą po podaniu terlipresyny.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji terlipresyny wynosi około 40 minut u pacjentów z marskością wątroby z zespołem wątrobowo-nerkowym lub bez zespołu wątrobowo-nerkowego, a średni klirens obserwowano w zakresie od 5 do 9 ml/kg mc./min w dwóch badaniach klinicznych z udziałem odpowiednio Japończyków i osób rasy kaukaskiej.

Liniowość

Terlipresyna wykazała zależne od dawki i w przybliżeniu proporcjonalne zwiększenie całkowitej ekspozycji (AUC) po pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym zdrowym ochotnikom (n = 2-14 osób na grupę dawki) w zakresie dawki od 5 do 30 µg/ kg mc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym oraz badań genotoksyczności, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Po zastosowaniu u zwierząt dawek zalecanych u ludzi stwierdzano wyłącznie objawy wynikające z działania farmakologicznego terlipresyny. Nie ma danych farmakokinetycznych z badań na zwierzętach do porównania z danymi z badań przeprowadzonych u ludzi, dotyczących stężeń terlipresyny w osoczu, przy których działanie to występowało, ale z uwagi na dożylną drogę podania ekspozycja ogólna może być odniesiona do badań na zwierzętach.

Badania nad zarodkami i płodami u szczurów nie wykazały żadnych działań niepożądanych terlipresyny, jednak u królików zdarzały się poronienia, prawdopodobnie związane z toksycznym wpływem na samice, a także zaburzenia kostnienia u małej liczby płodów oraz jeden, odosobniony przypadek rozszczepienia podniebienia.

Nie przeprowadzano badań nad działaniem rakotwórczym terlipresyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy
Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

8,5 ml roztworu w ampułce z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I.

Wielkość opakowania: 5 × 8,5 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17729

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20.01.2011 / 22.01.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.05.2024