

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLYPRESSIN® 1 mg IV enjeksiyonluk toz içeren flakon ve çözücü ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon, 0.86 mg terlipressine eşdeğer, 1 mg terlipressin asetat içerir.
Sulandırılarak hazırlanan çözeltinin konsantrasyonu 0.2 mg terlipressin asetat/ml'dir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 45 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk toz ve çözücü.

Toz (flakon): Beyaz liyofilize toz

Çözücü (ampul): Şeffaf, renksiz sıvı

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Kanayan özofagus varislerinin tedavisi.
- Ağır sirozu ve asidi olan hastalarda, spontan akut böbrek yetmezliğiyle karakterize, tip 1 hepatorenal sendromun tedavisi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Erişkinler:

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Kanayan özofagus varislerinde:

- Akut varis kanamalarında, her 4 saatte bir, intravenöz bolus enjeksiyonu şeklinde 2 mg terlipressin asetat uygulanır ve bu şekilde tedavi kanama 24 saat süreyle kontrol altına alınana kadar maksimum 48 saat süreyle devam ettirilmelidir*.
- İlk dozdan sonra, vücut ağırlığı <50 kg olan ya da advers etki görülen hastalarda doz, her 4 saatte bir 1 mg iv olacak şekilde doz ayarlaması yapılabilir.
- 48 saati takiben, gerekli olduğunda, her 4 saatte bir 1 mg bolus, en çok 72 saat daha uygulanabilir.

*Tedavi süresi olarak 5 güne kadar sürebilecek bir tedavi süresi önerilmektedir.

Tip 1 hepatorenal sendromda:

- Her 24 saatte 3-4 uygulama şeklinde, 3 ile 4 mg terlipressin asetat.

- Üç günlük tedaviden sonra serum kreatininde herhangi bir azalma bulunmuyorsa, GLYPRESSIN® tedavisine son verilmesi önerilir.
- Diğer durumlarda GLYPRESSIN® tedavisi, serum kreatinin düzeyi 130 mikromol/litre'nin altına düşünceye, ya da serum kreatininde hepatorenal sendrom tanısı konulduğunda ölçülen değerin en az %30'u kadar düşme görülünceye kadar devam ettirilmelidir.

Uygulama şekli:

GLYPRESSIN® intravenöz bolus enjeksiyonu şeklinde uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekliliğine ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik ve geriyatrik popülasyon:

Bu gruplardaki deneyim kısıtlı olduğu için, çocuk ve yaşlı hastaların tedavisinde özellikle dikkatli olunmalıdır. Bu özel hasta kategorilerinde doz tavsiyesine yönelik veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

GLYPRESSIN® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Gebelik
- Terlipressin ya da ilacın içindeki başka herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık
- Septik kaynaklı şok

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GLYPRESSIN® genellikle aşağıdaki durumlarda kullanılması önerilmez.

- Akut koroner sendromu, koroner arteriyel bozukluk ya da bilinen miyokard enfarktüsü
- Kardiyak aritmi
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Serebrovasküler yetmezlik ve iskemik felç
- Alt organ periferik arteriyel bozukluk
- Astım, solunum yetmezliği
- Ciddi kronik böbrek yetmezliği
- 70 yaşından büyük olma

Enjeksiyon yerinde lokal nekrozdan kaçınmak için, terlipressin kesinlikle intravenöz yoldan uygulanmalıdır.

Tedavi sırasında kalp hızı ve kan basıncı ve sıvı dengesi izlenmelidir.

Hipertansiyonu olan veya bilinen kalp hastalığı olan hastalar tedavi edilirken önlem alınmalıdır.

Tedavinin birkaç günden uzun sürdüğü durumlarda, diürez izlemesi yapılmalı ve kanın elektrolit kompozisyonu analiz edilmelidir.

Tip 1 hepatorenal sendromunda terlipressin tedavisinin başlatılmasına karar verilirken, özellikle tübüler nekroz tanısını elimine etmek amacıyla, aşağıdaki konular dikkate alınmalıdır:

- Glomerüler filtrasyonda azalma; kreatin klerensinin 40 ml/dak'dan düşük ya da serum kreatininin 130 mikromol/litre'den yüksek olması.
- Şok, halen sürmekte olan bakteriyel enfeksiyon, nefrotoksik ilaçlar ile halen ya da yakınlarda tedavi, ya da gastrointestinal sıvı kaybının bulunmaması. Gastrointestinal sıvı kaybı için, periferik ödemi bulunmayan asidi bulunan hastalarda birkaç gün süreyle 500 g/gün'ün üzerinde, periferik ödemi olan hastalarda ise 1000 g/gün'ün üzerinde kilo kaybı göz önüne alınmalıdır.
- Diüretik tedavi sonlandırılıp kan hacmi 1.5 litre izotonik serum fizyolojik çözeltisi ya da 60-80 g/gün albümin ile desteklendikten sonra böbrek fonksiyonlarında düzelme (serum kreatininin 130 mikromol/litre'nin altına düşmesi, ya da kreatinin klerensinin 40 ml/dak'nın üzerine çıkması) görülmemesi.
- 0.5 g/litre'nin altında proteinüri ve ultrasonografide obstrüktif böbrek hastalığının bulunmayışı.

GLYPRESSIN® her 5 ml çözücü ampul başına 45 mg (0.77 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Terlipressin, selektif olmayan beta blokerlerin portal ven üzerindeki hipotansif etkisini artırır. Bradikardi yapıcı etkisi olduğu bilinen tıbbi ürünler (örn. propofol, sufentanil) ile eşzamanlı tedavi, kalp hızı ve kalp debisini azaltabilir. Bu etkiler, kan basıncının yükselmesine bağlı olarak, kalp aktivitesinin vagus siniri aracılığıyla refleks inhibisyonuna bağlıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Geçerli değildir.

Gebelik dönemi: Gebelik esnasında GLYPRESSIN® tedavisi kontrendikedir. GLYPRESSIN®'nin gebeliğin erken dönemlerinde uterus kontraksiyonlarına ve intrauterin basınç artışına neden olduğu, ayrıca uterusu kan akımını azaltabileceği gösterilmiştir. GLYPRESSIN® gebelik ve fetus üzerinde zararlı etkilere neden olabilir.

Laktasyon dönemi: GLYPRESSIN®'in insanlarda süte geçişi konusundaki bilgiler yetersizdir. GLYPRESSIN® bebeklerini emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. Ancak GLYPRESSIN® kullanımı azaltılırken, bebek emzirilmesi mümkündür.

Üreme yeteneği/Fertilite: Tavşanlarda GLYPRESSIN® uygulamasından sonra spontan abortus ve malformasyonlar görülmüştür.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda herhangi bir çalışma yürütölmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen istenmeyen etkilerin MedDRA konvansiyonuna göre yaygınlık dereceleri řu şekildedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ilâ $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ilâ $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiponatremi (sıvı durumu izlenmediğinde)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Bař ağrısı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Bradikardi

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon, ventriküler ekstrasistoller, taşikardi, göğüs ağrısı, miyokard enfarktüsü, pulmoner ödem ile birlikte aşırı sıvı birikimi

Bilinmiyor: Torsade de pointes, kardiyak yetmezlik

Vasköler hastalıklar

Yaygın: Periferik vazokonstriksiyon, periferik iskemi, yüzde solgunluk, hipertansiyon

Yaygın olmayan: İntestinal iskemi, periferik siyanoz, sıcak basmaları

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Respiratuar distres, solunum yetmezliği

Seyrek: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Geçici abdominal kramplar, geçici diyare

Yaygın olmayan: Geçici bulantı, geçici kusma

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Bilinmiyor: Cilt nekrozu

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Bilinmiyor: Uterus hipertonusu, uterusta azalan kan akışı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde nekroz

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Dolaşım ile ilişkili şiddetli yan etki riski doza bağlı olduğu için, önerilen doz (2 mg terlipressin asetat ya da 1.7 mg terlipressin / 4 saat) aşılmamalıdır.

Şiddetli bir hipertansif episod durumunda, alfa bloker türünde bir vazodilatör tedavisi başlatılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hipofiz arka lob hormonları (vazopressin ve analogları)
ATC kodu: H01B A04

Terlipressin, portal hipertansiyonu olan hastalarda portal basıncı azaltan sentetik bir hormondur; bu azalma, portal bölgedeki vazokonstriksiyon sonucunda ortaya çıkar.

Terlipressin başlangıçta kendine özgü etkisini gösterir, ama enzimatik parçalanma ile lizin vazopressine dönüştürülür. 1 ve 2 mg'lık dozlar portal venöz basıncı etkin bir şekilde azaltır ve belirgin vazokonstriksiyon oluşturur. Portal basınç ve azigos kan akımındaki azalma doza bağlıdır. Düşük dozun etkisi 3 saat sonrasında azalırken, hemodinamik veriler 2 mg dozun 1 mg'dan daha etkili olduğunu ve yüksek dozun tedavi aralığı boyunca (4 saat) kalıcı bir etki oluşturduğunu göstermektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Geçerli değildir.

Dağılım:
Terlipressin farmakokinetiği iki kompartmanlı bir model izler. Terlipressinin plazma dağılım yarı ömrü ortalama 9 dakikadır.

Biyotransformasyon:
Plazma ve dokuda bulunan endopeptidazların etkisiyle, terlipressin aşamalı bir şekilde, biyolojik aktif hormon olan lizin-vazopressine metabolize edilir. Bu hormon terlipressin enjeksiyonundan 40-60 dakika sonra plazmada belirir ve maksimum konsantrasyonu 120 dakika sonra gözlenir. Lizin-vazopressin serbestlenmesi en az 180 dakika kadar sürer. Terlipressin ve lizin-vazopressin arasındaki %100 çapraz-reaksiyon nedeniyle, bu maddeler için spesifik bir RIA yöntemi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:
Uygulanan dozun çok küçük bir yüzdesi idrarda bulunur; yaklaşık %1 oranında terlipressin şeklinde ve bunun onda biri kadar lizin-vazopressin şeklindedir. Terlipressinin eliminasyon yarı ömrü ortalama 55 dakikadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Özel bir veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekliliğine ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik ve geriyatrik popülasyon:

Bu gruplardaki deneyim kısıtlı olduğu için, çocuk ve yaşlı hastaların tedavisinde özellikle dikkatli olunmalıdır. Bu özel hasta kategorilerinde doz tavsiyesine yönelik veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, klasik tek ve tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmaları temelinde, insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir. İnsanlara ilişkin dozlarda hayvanlarda gözlenen yegane etkiler, terlipressinin farmakolojik aktivitesine bağlanabilecek etkiler olmuştur. Bu etkilerin ortaya çıktığı plazma konsantrasyonlarını insanlardakiler ile karşılaştırmak için, hayvanlara ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır; ancak uygulama yolunun intravenöz olması nedeniyle, hayvan çalışmalarında önemli bir sistemik temas düzeyinin gerçekleştiği varsayılabilir.

Sıçanlarda yapılan bir embriyo-fetal çalışmada terlipressinin advers etkisi bulunmamıştır; ancak tavşanlarda muhtemelen anne üzerindeki toksisiteye bağlı olarak abortuslar ortaya çıkmış, ve az sayıda fetusta osifikasyon anomalileri ve tek bir izole olguda yarık damak görülmüştür.

Terlipressin ile karsinogenisite çalışması yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)
Sodyum klorür
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik ile ilgili bilgi olmadığından GLYPRESSIN® diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Sulandırılmamış GLYPRESSIN®'in raf ömrü 36 aydır.

Işıktan korunan sulandırılmış çözeltinin fiziksel ve kimyasal stabilitesi 7 gün süre ile hem 2°C – 8°C ve 25°C'de değerlendirilmiştir. Bununla birlikte mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı durumlarda, sulandırmadan sonraki ve kullanmadan önceki süre ve koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırma kontrollü ve aseptik koşullar altında yapılmadığı sürece, normalde 2°C – 8°C sıcaklıkta (buzdolabında) 24 saati aşmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Sulandırmadan önce doğrudan güneş ışığından korunarak, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanabilir.

GLYPRESSIN® flakonu, ambalajda bulunan 5 ml çözücü ile karıştırıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Birinci sınıf hidrolitik, 6 ml saf cam flakon içinde liyofilize GLYPRESSIN® tozu bulunmaktadır. GLYPRESSIN® çözücüsü (steril serum fizyolojik çözeltisi, pH 3.2'e ayarlanmış) tip 1 cam ampuller içindedir.

Flakonlar pembe, silikon ile karışık kauçuk tıplar ve üzerindeki alüminyum muhafaza halkasıyla kapatılmış ve karton kutulara yerleştirilmiştir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Çözücü, flakondaki kauçuk tıpa içinden enjeksiyonluk toz ile karıştırılır. Sulandırılarak hazırlanmış şeffaf çözelti, hazırlandıktan sonra derhal kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Madde 4.2'ye bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ferring İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Nurool Plaza No. 255 Kat 13
Maslak 34398 Şişli İstanbul
Tel: (0 212) 335 62 00
Faks: (0 212) 285 42 74
e-posta: TR0-info@ferring.com

8. RUHSAT NUMARASI

119/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.04.2006
Ruhsat yenileme tarihi: 23.12.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ