

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLYPRESSIN® 1 mg / 8.5 ml IV enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 8.5 ml çözelti içeren ampul, 0.85 mg terlipressin serbest baza eşdeğer, 1 mg terlipressin (asetat olarak) içerir. Bir ampulde 1 mg terlipressin (asetat olarak) bulunur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	77 mg
Sodyum asetat trihidrat	2.3 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, 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 değer en az %30'u kadar düşme görülünceye kadar devam ettirilmelidir.
- Standart olarak ortalama tedavi süresi 10 gündür.

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

GLYPRESSIN® genellikle aşağıdaki durumlarda kullanılması önerilmez.

- Koroner yetmezlik ya da bilinen miyokard enfarktüsü
- Kardiyak ritim bozukluğu
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Serebral ya da periferik vasküler yetmezlik
- Astım, solunum yetmezliği
- Kronik böbrek yetmezliği
- 70 yaşından büyük olma

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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.

Düşük kardiyak çıktısı olan septik şok hastalarında terlipressin kullanılmamalıdır.

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

Terlipressin tedavisinin başlatılmasına karar verilirken, özellikle tübüler nekroz tanısını elimine etmek amacıyla, aşağıdaki konular dikkate alınmalıdır:

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

GLYPRESSIN® her 8.5 ml ampul başına 77 mg 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 değil.

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 yürütülmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen istenmeyen etkilerin MedDRA konvansiyonuna göre yaygınlık dereceleri şu 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 bozuklukları

Yaygın olmayan: Hiponatremi (sıvı durumu izlenmediğinde)

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Kardiyak bozukluklar

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

Vasküler bozukluklar

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

Yaygın olmayan: İntestinal iskemi, periferik siyanoz, sıcak basmaları

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Respiratuar distres, solunum yetmezliği

Seyrek: Dispne

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Geçici abdominal kramplar, geçici diyare

Yaygın olmayan: Geçici bulantı, geçici kusma

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Cilt nekrozu

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal bozukluklar

Bilinmiyor: Uterus hipertonusu, uterusta azalan kan akışı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

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 bağımlıdır. 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

Dağılım:

Terlipressin farmakokinetiği iki kompartmanlı bir model izler. Yarı-ömrü yaklaşık 40 dakika, metabolik klerensi yaklaşık 9 ml/kg/dk ve dağılım hacmi yaklaşık 0.5 l/kg olarak ölçülmüştür.

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 şeklinde.

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 yarı damak görülmüştür.

Terlipressin ile karsinogenesis çalışması yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Asetik asit
Sodyum asetat trihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik ile ilgili bilgi olmadığından GLYPRESSIN® diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C – 8°C sıcaklıkta (buzdolabında) ve ambalajında ışıktan korunarak saklanmalıdır. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I cam 8.5 ml çözelti içeren renksiz ampul.

Ambalaj büyüklüğü: 5 x 8.5 ml.

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

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. NuroI Plaza, No: 255 A Blok Kat: 13
Maslak 34398 İstanbul
Tel: (0 212) 335 62 00
Faks: (0 212) 285 42 74
e-posta: TR0-info@ferring.com

8. RUHSAT NUMARASI

132/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ