

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Glypressin 1 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține acetat de terlipresină 1 mg echivalent la terlipresină 0,86 mg.

Concentrația soluției reconstituite este acetat de terlipresină 0,2 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere (flacon):

Pulbere liofilizată de culoare albă.

Solvent (fiolă):

Lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hemoragie prin varice esofagiene.

Tratamentul de urgență al sindromului hepatorenal de tip 1, definit conform criteriilor stabilite de ICA (International Club of Ascites).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hemoragie prin varice esofagiene:

Adulți: se adminstrează inițial o injecție i.v. a 2 mg Glypressin la 4 ore. Tratamentul trebuie continuat până când sângerarea este sub control, timp de 24 ore, dar nu mai mult de 48 ore. După administrarea dozei inițiale, doza poate fi ajustată la 1 mg administrat la 4 ore, la pacienți cu masa corporală sub 50 kg sau dacă apar reacții adverse.

Sindrom hepatorenal:

3-4 mg în 24 ore administrate în 3 sau 4 prize.

Tratamentul cu Glypressin se întrerupe dacă valorile creatinemiei nu scad după 3 zile de tratament. În toate celelalte cazuri, tratamentul trebuie continuat până când creatinemia scade sub 130 µmol/l sau până când creatinemia scade cu cel puțin 30% față de valorile măsurate la momentul diagnosticării sindromului hepatorenal.

Durata medie a tratamentului este de 10 zile.

Mod de administrare

Injecție i.v.

4.3 Contraindicații

Sarcină.

Hipersensibilitate la terlipresină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Terlipresina trebuie utilizată cu precauție și sub monitorizare atentă în cazul existenței concomitente a următoarelor afecțiuni:

- hipertensiune arterială;
- boli cardiovasculare.

Utilizarea Glypressin se face sub monitorizarea continuă a funcției cardiovasculare (tensiune arterială, frecvența cardiacă și echilibrul hidric).

Pentru a evita necroza locală, injecțiile se administrează strict intravenos.

Terlipresina nu se administrează la pacienții cu șoc septic și debit cardiac scăzut.

Înainte de administrarea terlipresinei în sindromul hepatorenal, medicul trebuie să se asigure că pacientul prezintă o insuficiență renală acută funcțională, care nu se ameliorează după expansiune volemică.

Copii și vârstnici: se recomandă precauție, din cauza experienței limitate în administrarea medicamentului la aceste categorii de pacienți. Nu există date disponibile referitoare la dozele recomandate la aceste categorii de pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Terlipresina crește efectul hipotensiv al medicamentelor beta-blocante neselective asupra venei porte. Administrarea concomitentă cu medicamente bradicardizante (de exemplu propofol, sufentanil) poate induce bradicardie severă. Aceste efecte apar ca urmare a inhibării reflexe a activității cardiace prin nervul vag din cauza hipertensiunii arteriale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Glypressin este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3. și 5.3). Administrarea Glypressin poate cauza contracții uterine și creșterea presiunii intrauterine în primele luni de sarcină, și poate duce la scăderea fluxului sangvin uterin. Glypressin poate avea efecte nedorite asupra sarcinii și fătului.

După administrarea Glypressin la iepuri în perioada de gestație au apărut avorturi spontane și malformații.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă terlipresina se excretă în laptele uman. Nu a fost studiată excreția terlipresinei în laptele animalelor. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a continua/întrerupe tratamentul cu terlipresină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Există informații insuficiente cu privire la excreția terlipresinei în laptele uman. Glypressin este contraindicat în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice (frecvență 1-10%) au fost: paloare, hipertensiune arterială, durere abdominală, greață, diaree și cefalee.

Efectul antidiuretic al Glypressin poate duce la hiponatremie dacă echilibrul hidric nu este controlat în mod corespunzător.

Tabel: Frecvența reacțiilor adverse

Clasificarea MedDRA			
Aparate, sisteme și organe	FRECVENTE (≥1/100 și <1/10)	MAI PUȚIN FRECVENTE (≥1/1000 și <1/100)	RARE (≥1/10000 și <1/1000)
Tulburări metabolice și de nutriție		hiponatremie în absența monitorizării echilibrului hidric	
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee		
Tulburări cardiace	bradicardie	fibrilație atrială; extrasistole ventriculare; tahicardie; durere toracică; infarct miocardic; hipervolemie cu edem pulmonar; torsada vârfurilor; insuficiență cardiacă.	
Tulburări vasculare	vasoconstricție periferică; ischemie periferică; paloare facială; hipertensiune	ischemie intestinală; cianoză periferică; bufeuri de căldură	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		detresă respiratorie; insuficiență respiratorie	dispnee
Tulburări gastro-intestinale	crampe abdominale tranzitorii; diaree tranzitorie	greață (trecătoare); vomă (trecătoare)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului		necroză cutanată	

subcutanat			
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală		constricție uterină; scăderea fluxului sangvin uterin	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		necroză la locul injectării	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Doza recomandată (2 mg acetat de terlipresină/4 ore sau 1,7 mg terlipresină/4 ore) nu trebuie depășită, deoarece riscul de apariție a reacțiilor adverse grave circulatorii este dependent de doză.

La pacienții cu hipertensiune arterială cunoscută, aceasta poate fi controlată cu 150 micrograme clonidină administrate i.v.

Bradycardia care necesită tratament trebuie tratată cu atropină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni ai lobului posterior hipofizar (vasopresină și analogi), codul ATC: H01BA04.

Terlipresina reduce hipertensiunea portală, reduce simultan circulația în spațiul vascular portal și contractă musculatura esofagiană cu compresia consecutivă a varicelor esofagiene. Lizin vasopresina (LVP) bioactivă se eliberează din terlipresina hormonogen inactivă și rămâne timp de 4-6 ore într-o concentrație superioară concentrației minime eficiente și inferioară concentrației toxice datorită faptului că eliminarea metabolică este paralelă cu producerea LVP. Acțiunea specifică a terlipresinei se evaluează astfel:

Sistemul gastro-intestinal

Terlipresina crește tonusul musculaturii netede vasculare și extravasculare. Datorită creșterii rezistenței arteriale periferice există o scădere a circulației în teritoriul splanhnic. Reducerea fluxului arterial duce la scăderea presiunii în circulația portală. Con tracția simultană a musculaturii intestinale determină creșterea peristaltismului. Musculatura peretelui esofagian se contractă ligaturând astfel varicele esofagiene.

Rinichi

Terlipresina are numai 3% din efectul antidiuretic al vasopresinei pure. Această reactivitate nu este relevantă clinic. Circulația renală nu este semnificativ modificată în condiții normovolemice, dar crește în condiții hipovolemice.

Tensiunea arterială

Utilizarea terlipresinei are efect lent hemodinamic peste 2-4 ore. Crește ușor tensiunea arterială sistolică și diastolică. În caz de hipertonie renală și scleroză vasculară generală s-au observat creșteri mai mari de tensiune arterială.

Inima

Nu s-au observat efecte cardiotoxice chiar și la doze mari de terlipresină.

Uter

Administrarea terlipresinei scade puternic circulația sangvină miometrială și endometrială.

Piele

Datorită efectului vasoconstrictor terlipresina determină insuficiență sangvină circulatorie a pielii cu apariția consecutivă a palorii generalizate.

Efectul hemodinamic și efectul asupra musculaturii netede sunt principalii factori în farmacologia terlipresinei. Efectul de centralizare în condiții hipovolemice este un efect secundar util pacienților cu hemoragie variceală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Terlipresina are o activitate farmacologică redusă. Metabolitul său farmacologic activ Lizin-vasopresina se eliberează din terlipresină de către proteaze după administrarea i.v. Unicul rest glicil din triglicilnonapeptid este eliberat succesiv.

Timpul plasmatic de înjumătățire al terlipresinei este 24 ± 2 minute. După injectare i.v. în bolus, terlipresina este eliminată conform celei de a 2-a succesiuni cinetice. Pentru faza de distribuție (până la 40 minute) timpul plasmatic de înjumătățire este de 12 minute. Prin eliberarea restului glicil, lizin vasopresina este ușor eliberată și atinge concentrația maximă după 120 minute. Numai 1% din terlipresina injectată este detectată în urină. Aceasta indică faptul că este aproape complet degradată de endo și exo-peptidaze în ficat și rinichi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doză unică și doze repetate, și genotoxicitatea. Singurele efecte observate la animale după administrarea unor doze relevante pentru om au fost cele atribuite efectului farmacologic al terlipresinei. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la animale pentru comparație cu concentrațiile plasmatice care produc aceste efecte la om, dar întrucât calea de administrare a fost cea intravenoasă, se poate presupune o expunere sistemică substanțială în studiile la animale.

Un studiu asupra toxicității embriofetale la șobolani a demonstrat absența efectelor adverse ale terlipresinei, dar la iepuri au fost semnalate avorturi, cel mai probabil legate de toxicitatea asupra femelei gestante, iar un număr mic de fetuși au prezentat anomalii în osificare și a fost semnalat un singur caz de palatoschizis.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea după administrarea terlipresinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

Manitol (E 421)

Acid clorhidric 1M

Solvent:

Clorură de sodiu

Acid clorhidric 1M

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.
Soluția reconstituită trebuie administrată imediat după reconstituire.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 flacoane din sticlă incoloră cu capac din cauciuc bromobutlic cu pulbere și 5 fiole din sticlă incoloră a 5 ml solvent.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Amestecați solventul cu pulberea prin injectarea solventului în flaconul cu pulbere (prin dopul din cauciuc al flaconului). Soluția limpede reconstituită trebuie injectată i.v. imediat după reconstituire.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferring GmbH
Wittland 11, D-24109 Kiel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10495/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .