

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Glypressin 1 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 1 mg terlipresin acetata, kar ustreza 0,86 mg terlipresina. Koncentracija pripravljene raztopine znaša 0,2 mg terlipresin acetata/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (viala):  
bel liofiliziran prašek

Vehikel (ampula):  
bistra, brezbarvna tekočina

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Krvaveče varice požiralnika

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Odrasli:

Začetni odmerek je intravenska (i.v.) injekcija 2 mg zdravila Glypressin vsake 4 ure. Zdravljenje je treba vzdrževati, dokler se ne doseže zaustavitve krvavitve za 24 ur, vendar največ 48 ur. Po začetnem odmerku se lahko odmerek zmanjša na 1 mg i.v. vsake 4 ure pri bolnikih s telesno težo < 50 kg ali ob pojavu neželenih učinkov.

### **4.3 Kontraindikacije**

Kontraindicirano med nosečnostjo.

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Med zdravljenjem je treba nadzorovati krvni tlak, srčno frekvenco in bilanco tekočin. V izogib lokalni nekrozi na vbodnem mestu je treba zdravilo injicirati i.v. Pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo ali znano srčno boleznijo je potrebna previdnost.

Pri bolnikih s septičnim šokom, ki imajo nizek minutni volumen srca, se terlipresina ne sme uporabljati.

Pediatrična populacija in starejši bolniki: Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju otrok in starostnikov, ker so izkušnje v teh dveh skupinah bolnikov pomanjkljive.

Za navedene posebne skupine bolnikov podatkov o priporočenih odmerkih ni na razpolago.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Terlipresin poveča hipotenzivni učinek neselektivnih zaviralcev beta-receptorjev na portalno veno. Sočasno zdravljenje z zdravili, ki imajo znan bradikardni učinek (npr. propofol, sufentanil), lahko zniža srčno frekvenco in minutni volumen srca. Ti učinki nastopijo kot posledica refleksogene inhibicije srčne aktivnosti po vagusnem živcu zaradi povišanega krvnega tlaka.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zdravilo Glypressin je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3. in 5.3.). Ugotovili so, da Glypressin povzroča krčenje maternice in povišan znotrajmaternični tlak v zgodnji nosečnosti ter lahko zniža krvni pretok skozi maternico. Zdravilo Glypressin ima lahko škodljive učinke na nosečnost in plod.

Pri zajcih so po zdravljenju z zdravilom Glypressin opazili spontane prekinitve brejosti in malformacije.

##### Dojenje

Ni znano, ali se terlipresin izloča v človeško mleko. Izločanje terlipresina v mleko pri živalih ni bilo raziskano. Tveganja za doječega otroka ni mogoče izključiti. Pri sprejemanju odločitve o nadaljevanju/prenehanju dojenja ali o nadaljevanju/prenehanju zdravljenja s terlipresinom je potrebno pretehtati prednosti dojenja za otoka in prednosti zdravljenja s terlipresinom za mater.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki v kliničnih raziskavah (pogostnost 1-10 %) so bledica, zvišan krvni tlak, bolečine v trebuhu, slabost, driska in glavobol.

Brez nadzora bilance tekočin lahko antidiuretični učinek zdravila Glypressin povzroči hiponatriemijo.

Tabela: Pogostnost neželenih učinkov

<b>MedDRA klasifikacija glede na organske sisteme</b>	<b>Pogosti (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Občasni (≥1/1.000 do &lt;1/100)</b>	<b>Redki (≥1/10.000 do &lt;1/1.000)</b>
Presnovne in prehranske motnje		- hiponatriemija, če ni nadzora bilance tekočin	
Bolezni živčevja	- glavobol		
Srčne bolezni	- bradikardija	- atrijska fibrilacija - ventrikularne ekstrasistole - tahikardija - bolečine v prsih - miokardni infarkt - preobremenitev s tekočino s pljučnim edemom - <i>torsade de pointes</i> - srčno popuščanje	
Žilne bolezni	- periferna vazokonstrikcija - periferna ishemija - bledica - hipertenzija	- ishemija črevesja - periferna cianoza - navali vročine	

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		- dihalna stiska - odpoved dihal	- dispneja
Bolezni prebavil	- prehodni trebušni krči - prehodna driska	- prehodna slabost - prehodno bruhanje	
Bolezni kože in podkožja		- nekroza kože	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju		- hipertonija maternice - ishemija maternice	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		- nekroza na vbodnem mestu	

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Priporočenega odmerka (2 mg/4 ure) se ne sme prekoračiti, saj je tveganje za pojav hudih cirkulatornih škodljivih učinkov odvisno od velikosti odmerka.

Povišan krvni tlak pri bolnikih z znano hipertenzijo se lahko uravna s 150 µg klonidina i.v.

Bradikardijo, ki zahteva zdravljenje, je treba zdraviti z atropinom.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: hormoni zadnjega režnja hipofize, vazopresin in sorodne učinkovine.  
Oznaka ATC: H01BA04.

#### Mehanizem delovanja

Terlipresin sprva učinkuje neposredno, nato pa se z encimskim razcepom pretvori v lizin vazopresin. Odmerka po 1 mg in 2 mg učinkovito znižata portalni venski tlak in povzročita znatno vazokonstrikcijo. Znižanje portalnega tlaka in pretoka skozi veno azygos je odvisno od velikosti odmerka.

#### Farmakodinamični učinki

Učinek nižjega odmerka se zmanjša po 3 urah, medtem ko hemodinamski podatki kažejo, da je odmerek 2 mg učinkovitejši od 1 mg, saj višji odmerek povzroči zanesljiv učinek skozi celotno obdobje zdravljenja (4 ure).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Biotransformacija

Farmakokinetika ustreza modelu z dvema predelkoma. Ugotovili so, da znaša razpolovni čas približno 40 minut, metabolični očistek znaša 9 ml/kg/min, volumen distribucije pa 0,5 l/kg.

Želena koncentracija lizin vazopresina v plazmi se sprva pojavi po približno 30 minutah in doseže najvišjo vrednost 60 do 120 minut po injekciji zdravila Glypressin. Zaradi 100 % navzkrižne reaktivnosti med terlipresinom in lizin vazopresinom za ti dve snovi ne obstaja nobena specifična RIA metoda.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, ki temeljijo na običajnih raziskavah toksičnosti enkratnega in ponavljajočih odmerkov ter genotoksičnosti, niso pokazali nobenega posebnega tveganja za človeka. Odmerki, ki se uporabljajo pri človeku, so pri živalih povzročili le učinke, ki jih lahko pripišemo farmakološki aktivnosti terlipresina. Farmakokinetičnih podatkov o plazemskih koncentracijah, pri katerih je v raziskavah na živalih prišlo do teh učinkov, ni na razpolago za primerjavo s človekom; ker pa je bil način vnosa intravenski, se lahko za raziskave na živalih predpostavlja precejšnja sistemska izpostavljenost.

Embrio-fetalna raziskava na podganah ni pokazala nobenih škodljivih učinkov terlipresina; pri zajcih pa so opazili spontane prekinitve brejosti, najverjetneje v povezavi z maternalno toksičnostjo, ter osifikacijske anomalije pri manjšem številu zarodkov in en sam primer razklanega ustnega neba (volčje žrelo).

S terlipresinom doslej ni bilo opravljenih raziskav karcinogenosti.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:  
manitol (E 421)  
klorovodikova kislina

Vehikel:  
natrijev klorid  
klorovodikova kislina  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta  
To zdravilo je treba uporabiti takoj po pripravi.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Pripravljeno raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z bromobutilnim gumijastim zamaškom in ampula iz stekla tipa I.  
Velikost pakiranja: 5 kompletov z 1 vialo + 1 ampulo

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Vehikel primešajte prašku za injiciranje preko gumijastega zamaška viala. Bistvo pripravljeno raztopino je treba injicirati i.v. takoj po pripravi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H  
Vienna Twin Tower West 10.OG  
Wienerbergerstrasse 11  
1100 Wien  
Avstrija

#### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/05/00711/002 (škatla s 5 vialami s praškom in 5 ampulami s 5 ml vehikla)

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 14.12.2005  
Datum zadnjega podaljšanja: 08.12.2014

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

**25. 4. 2019**