

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Glypressin 1 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 mg terlipresin acetata, što odgovara 0,86 mg terlipresina. Koncentracija pripremljene otopine je 0,2 mg terlipresin acetata/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (bočica):  
Bijeli liofilizirani prašak

Otapalo (ampula):  
Bistra, bezbojna tekućina

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Krvarenje iz varikoziteta jednjaka.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli:

U početku se daje intravenska injekcija lijeka Glypressin u dozi od 2 mg svaka 4 sata. Liječenje je potrebno održavati tako da krvarenje bude pod kontrolom 24 sata, ali ne duže od 48 sati. Nakon početne doze, doza se može smanjiti na 1 mg i.v. svaka 4 sata u bolesnika s tjelesnom težinom < 50 kg ili u slučaju nastanka nuspojava.

#### 4.3 Kontraindikacije

Kontraindiciran u trudnoći.

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom liječenja potrebno je nadzirati arterijski tlak, srčanu frekvenciju i ravnotežu tekućine. Da bi se izbjegla lokalna nekroza na mjestu primjene injekcije, injekcija se mora davati intravenski. Potreban je oprez u liječenju bolesnika s hipertenzijom ili utvrđenom bolešću srca.

Terlipresin se ne smije primjenjivati u bolesnika u septičkom šoku s niskim srčanim minutnim volumenom.

Pedijatrijska populacija i stariji bolesnici: Potreban je poseban oprez u liječenju djece i starijih bolesnika, jer je iskustvo u ovih skupina ograničeno.

Nema dostupnih podataka za preporuku o doziranju u ovih posebnih kategorija bolesnika.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terlipresin pojačava hipotenzivni učinak neselektivnih beta-blokatora na venu portu. Istodobno liječenje lijekovima za koje se zna da imaju bradikardijski učinak (npr., propofol, sufentanil) može usporiti srčanu frekvenciju i smanjiti srčani minutni volumen. Učinci su rezultat refleksogene inhibicije srčane aktivnosti putem živca vagusa zbog povišenog arterijskog tlaka.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Liječenje lijekom Glypressin kontraindicirano je za vrijeme trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Pokazalo se da Glypressin uzrokuje kontrakcije maternice i povišuje intrauterini tlak u ranoj trudnoći te može smanjiti protok krvi kroz maternicu. Glypressin može imati štetne učinke na trudnoću i fetus.

U kunića su nakon liječenja Glypressinom primijećeni spontani pobačaji i malformacije.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se terlipresin u ljudsko mlijeko. Izlučivanje terlipresina u mlijeko nije proučavano u životinja. Rizik za dojeno dijete ne može se isključiti. Odluka o tome treba li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju terlipresinom treba biti donesena uvažavajući prednosti dojenja za dijete i prednosti terapije terlipresinom za ženu koja doji.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima (učestalost 1-10%) su bljedoća, povišen krvni tlak, bolovi u abdomenu, mučnina, proljev i glavobolja.

Antidiuretski učinak lijeka Glypressin može prouzročiti hiponatrijemiju ukoliko se ne kontrolira ravnoteža tekućine.

Tablica: Učestalost nuspojava

MedDRA	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )
Organski sustav			
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiponatrijemija, ukoliko se ne nadzire tekućina	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		
Srčani poremećaji	bradikardija	atrijska fibrilacija ventrikularne ekstrasistole	

MedDRA			
Organski sustav	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
		tahikardija bolovi u prsištu infarkt miokarda opterećenje tekućinom s plućnim edemom Torsade de pointes zatajenje srca	
<b>Krvožilni poremećaji</b>	periferna vazokonstrikcija  periferna ishemija bljedoća lica hipertenzija	intestinalna ishemija periferna cijanoza naleti vrućine	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>		respiratorni distres respiratorno zatajenje	dispneja
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	prolazni grčevi u abdomenu prolazni proljev	prolazna mučnina prolazno povraćanje	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		nekroza kože	
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>		hipertonus uterusa ishemija uterusa	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		nekroza na mjestu primjene injekcije	

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9 Predoziranje**

Preporučena doza (2 mg/4 sata) ne smije se prekoračiti, jer rizik od teških cirkulacijskih nuspojave ovisi o dozi.

Povišeni krvni tlak u bolesnika s prepoznatom hipertenzijom može se kontrolirati pomoću 150 µg klonidina i.v.

Bradikardiju koja zahtijeva liječenje treba liječiti atropinom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: hormoni stražnjeg režnja hipofize (vazopresin i analozi), ATK oznaka: H01B A04.

#### Mehanizam djelovanja

Terlipresin u početku i sam ima učinke, ali se enzimskim cijepanjem konvertira u lizin vazopresin. Doze od 1 i 2 mg učinkovito smanjuju tlak u veni porti i izazivaju izrazitu vazokonstrikciju. Sniženje portalnog tlaka i protoka krvi kroz venu azigos ovisi o dozi.

#### Farmakodinamički učinci

Učinak male doze smanjuje se nakon 3 sata, dok hemodinamički podaci pokazuju da je doza od 2 mg učinkovitija od doze od 1 mg, jer viša doza izaziva učinak ovisan o dozi tijekom cijelog razdoblja liječenja (4 sata).

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

#### Biotransformacija

Farmakokinetika slijedi model s dva odjeljka. Pronašlo se da je poluvrijeme eliminacije približno 40 minuta, metabolički klirens približno 9 ml/kg/min, a volumen distribucije približno 0,5 l/kg. U početku se željena plazmatska koncentracija lizin vazopresina može pronaći u plazmi nakon približno 30 minuta, a postiže vršnu vrijednost u roku od 60 do 120 minuta nakon primjene lijeka Glypressin. Zbog 100%-tne križne reakcije između terlipresina i lizin vazopresina, ne postoji specifična radioimunološka (RIA, od engl. *radioimmunoassay*) metoda za ove tvari.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti. Pri dozama koje su važne za ljude, jedini primijećeni učinci u životinja bili su oni koji su se mogli pripisati farmakološkom djelovanju terlipresina. Ne postoje dostupni farmakokinetički podaci iz ispitivanja na životinjama da bi se mogla napraviti usporedba s plazmatskim koncentracijama u ljudi pri kojima se vide takvi učinci, ali kako je put primjene intravenski, može se pretpostaviti da u ispitivanjima na životinjama postoji znatna sistemska izloženost.

Embriofetalna ispitivanja u štakora nisu pokazala štetne učinke terlipresina, ali u kunića su primijećeni pobačaji, vjerojatno povezani s toksičnošću za majku, a postojale su i anomalije osifikacije u malog broja fetusa i jedan izolirani slučaj rascijepljenog nepca.

Kancerogenost terlipresina nije se ispitivala.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:  
manitol (E 421)  
kloridna kiselina

Otapalo:  
natrijev klorid

kloridna kiselina  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Lijek se mora primijeniti odmah nakon pripreme.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljena otopina mora se primijeniti odmah nakon pripreme.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od stakla tip I s čepom od brombutilne gume i ampula od stakla tip I.

Veličina pakiranja: 5 kompleta od 1 bočice + 1 ampule

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Pomiješati otapalo s praškom za injekciju kroz gumeni čep na bočici. Bistra pripremljena otopina mora se ubrizgati u venu odmah nakon pripreme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ferring GmbH  
Wittland 11  
24109 Kiel  
Njemačka

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-413434003

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

01.04.2015./07.05.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Svibanj, 2019.