

## UPUTSTVO ZA LEK

**Glypressin®, 1 mg/5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju**

**terlipresin**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Glypressin i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Glypressin
3. Kako se primenjuje lek Glypressin
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Glypressin
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Glypressin i čemu je namenjen

Lek Glypressin sadrži aktivnu supstancu terlipresin.

### **Lek Glypressin se primenjuje u terapiji krvarenja varikoziteta (proširenih krvnih sudova) jednjaka.**

Varikoziteti jednjaka su prošireni krvni sudovi koji se stvaraju u jednjaku kao komplikacija oboljenja jetre. Oni mogu pući i krvariti, što je ozbiljno i životno ugrožavajuće stanje.

Kada se aktivna supstanca terlipresin unese u krvotok, razgrađuje se i oslobađa se supstanca koja se zove lizin vazopresin. Lizin vazopresin deluje na zidove krvnih sudova, i dovodi do njihovog suženja i smanjenog protoka krvi do zahvaćenih vena, tako da se krvarenje smanjuje.

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Glypressin

### **Lek Glypressin ne smete primati:**

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na terlipresin acetat ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6.);
- ukoliko ste trudni.

### **Upozorenja i mere opreza**

Razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što primite lek Glypressin.

Potreban je poseban oprez pri primeni ovog leka:

- ukoliko imate povišeni krvni pritisak;
- ukoliko imate neko srčano oboljenje;
- kod dece i starijih pacijenata, usled nedovoljnog iskustava u primeni terlipresina kod ovih populacija pacijenata;
- u slučaju septičnog šoka. Septični šok je ozbiljno stanje koje nastaje kada velika infekcija dovede do niskog krvnog pritiska i smanjenog protoka krvi.

Tokom terapije lekom Glypressin, potrebno je stalno praćenje krvnog pritiska, brzine srčanih otkucaja (puls) i balansa tečnosti.

### **Drugi lekovi i lek Glypressin**

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Veoma je važno da obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate lekove za srce iz grupe beta-blokatora, jer istovremena primena sa lekom Glypressin dovodi po pojačanog dejstva na smanjenje krvnog pritiska; ili primite lekove za koje se zna da usporavaju srčani ritam (bradikardija), kao što su npr. propofol i sufentanil, jer istovremena primena sa lekom Glypressin može izazvati smanjenje brzine otkucaja srca i minutni volumen srca.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Lek Glypressin se ne sme primenjivati u toku trudnoće, obzirom da terlipresin svojim dejstvom na glatke mišiće materice može dovesti do spontanih pobačaja.

Zbog malo podataka o izlučivanju terlipresina u majčino mleko, ne treba ga primenjivati u toku dojenja.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja terlipresina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

## Lek Glypressin sadrži natrijum

Ampula sa 5 mL rastvarača sadrži 17,7 mg natrijuma, što je manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma. Međutim, zbog preporučenog režima doziranja ovog leka, savetuje se oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

### 3. Kako se primenjuje lek Glypressin

Lek Glypressin se primenjuje isključivo u bolničkim uslovima od strane kvalifikovanog zdravstvenog osoblja. Rastvarač se meša sa praškom za injekciju preko gumenog zapašaća na bočici. Bistar, bezbojan rastvor mora biti primenjen intravenski (direktno u krvotok) odmah nakon rekonstitucije.

Uobičajena početna doza leka Glypressin usled iznenadnog krvarenja iz variksa jednjaka je 2 mg. Nastavak terapije je obično sa dozom od 1-2 mg svaka 4 sata, sve dok krvarenje ne bude pod kontrolom tokom 24 sata. Terapija traje najduže 48 sati.

Nakon početne doze, doza se može prilagoditi prema Vašoj telesnoj masi ili u odnosu na neželjena dejstva, ukoliko su se ispoljila.

### 4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

**Česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Glavobolja
- Usporen srčani ritam (bradikardija)
- Povišen krvni pritisak
- Periferna vazokonstrikcija (suženje perifernih krvnih sudova usled čega dolazi do neodgovarajućeg protoka krvi kroz tkiva), koja rezultira bledilom kože
- Prolazni grčevi u stomaku
- Prolazni proliv
- Bledilo lica
- Smanjeno dopremanje krvi u periferna tkiva (periferna ishemija)

**Povremena neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- Smanjena koncentracija natrijuma u krvi, ukoliko nivo tečnosti nije praćen;
- Nepravilni srčani ritam (atrijalna fibrilacija, ventrikularna ekstrasistola);
- Ubrzan puls (tahikardija);
- Bol u grudima;
- Srčani udar (infarkt miokarda);
- Edem pluća;
- *Torsade de pointes* (teška srčana aritmija koja može ugroziti život pacijenta, a manifestuje se bolom u grudima, nedostatkom vazduha i izrazito nepravilnim otkucajima srca);
- Srčana slabost (insuficijencija). Simptomi uključuju kratak dah, umor i otečene članke;
- Smanjeno dopremanje krvi u krvne sudove creva (intestinalna ishemija)
- Plavičasta prebojenost kože uzrokovana nedostatkom kiseonika (periferna cijanoza)
- Naleti vrućine
- Respiratorni distress i respiratorna slabost (teškoće u disanju)
- Prolazna mučnina
- Prolazno povraćanje
- Nekroza kože (oštećenje tkiva)
- Konstrikcija materice (hipertonus uterusa)
- Smanjen protok krvi kroz krvne sudove materice
- Nekroza kože (oštećenje tkiva) na mestu primene injekcije.

**Retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):  
- otežano disanje (dispneja)

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **5. Kako čuvati lek Glypressin**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Glypressin posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon "Važi do:". Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Rekonstituisani rastvor treba primeniti odmah nakon mešanja praška i rastvarača.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

### **Šta sadrži lek Glypressin**

- Aktivna supstanca je terlipresin, u obliku terlipresin-acetata.

Jedna bočica sa praškom za rastvor za injekciju sadrži 1 mg terlipresin-acetata, što odgovara 0,86 mg terlipresina. Koncentracija rekonstituisanog rastvora za injekciju je 0,2 mg terlipresin-acetata/mL.

- Pomoćne supstance u prašku za rastvor za injekciju su: manitol (E421) i hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH rastvora).

Pomoćne supstance u rastvaraču za rastvor za injekciju su: voda za injekcije, natrijum-hlorid i hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH rastvora).

### **Kako izgleda lek Glypressin i sadržaj pakovanja**

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak za rastvor za injekciju: beli liofilizovani prašak;

Rastvarač za rastvor za injekciju: bistar, bezbojan rastvor.

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak: bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, ukupne zapremine 6 mL; zatvorena silikoniziranim bromo-butil gumenim zapašaćem ružičaste boje sa *flip-off* kapicom zelene boje.

za rastvarač: ampula od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zapremine 5 mL, sa plavom ili crnom tačkom, tj. sistemom otvaranja OPC (engl. *one-point-cut*).

Intermedijerno pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 1 mg), 1 ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju od 5 mL (1 x 5 mL) i Uputstvo za lek.

Spoljašnje pakovanje je višestruko i sastoji se od složive kartonske kutije koja sadrži 5 kartonskih kutija intermedijernog pakovanja, gde svaka sadrži po 1 bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (ukupno 5 bočica, 5 x 1 mg) i 1 ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju od 5 mL (ukupno 5 ampula, 5 x 5 mL) i Uputstvo za lek.

### **Nosilac dozvole i proizvođač**

Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje leka u promet:  
FERRING PHARMACEUTICALS SA PREDSTAVNIŠTVO BEOGRAD-STARI GRAD,  
Beograd-Stari grad, Gospodar Jevremova 47/V

Naziv i adresa proizvođača:

1. FERRING INTERNATIONAL CENTER SA  
St-Prex, Chemin de la Vergognausaz 50,  
Švajcarska
2. FERRING GMBH  
Kiel, Wittland 11, Nemačka

*Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.*

### **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Avgust, 2018.

### **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

### **Broj i datum dozvole:**

515-01-02043-17-001 od 21.08.2018.

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

### **Terapijske indikacije**

Krvarenje iz variksa jednjaka.

## **Doziranje i način primene**

### Odrasli:

U početku se primenjuje intravenska injekcija leka Glypressin u dozi od 2 mg svaka 4 sata. Terapiju treba održavati dok se ne uspostavi kontrola nad krvarenjem u toku 24 sata, ali terapija ne treba da traje duže od 48 sati. Nakon početne doze, doza se može smanjiti na 1 mg i.v. svaka 4 sata kod pacijenata sa telesnom masom manjom od 50 kg, ili ukoliko su se ispoljila neželjena dejstva.

## **Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*;
- Trudnoća.

## **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Tokom terapije, potrebno je pratiti krvni pritisak, srčanu frekvenciju i balans tečnosti.

Da bi se izbegla lokalna nekroza na mestu primene injekcije, injekcija se mora primenjivati intravenski.

Terlipresin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa hipertenzijom ili prisutnim srčanim oboljenjima.

Kod pacijenata u septičnom šoku sa malim minutnim volumenom srca, terlipresin ne treba primenjivati.

### Pedijatrijska populacija i stariji pacijenti:

Potreban je poseban oprez pri primeni terlipresina kod dece i starijih pacijenata, pošto je iskustvo u ovim populacijama ograničeno.

Nema dostupnih podataka o preporučenom režimu doziranja kod ovih posebnih populacija pacijenata.

## **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Hipotenzivno dejstvo neselektivnih beta-blokatora na venu portu se povećava pri primeni terlipresina.

Istovremena primena sa lekovima koji imaju potvrđeno bradikardijsko dejstvo (npr. propofol, sufentanil)

može usporiti srčanu frekvenciju i smanjiti minutni volumen srca. Ova dejstva se javljaju zbog refleksogene inhibicije srčane aktivnosti putem nerva vagusa usled povećanja krvnog pritiska.

## **Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Terapija lekom Glypressin za vreme trudnoće je kontraindikovana (videti odeljke *Kontraindikacije* i *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka).

Lek Glypressin može prouzrokovati kontrakcije uterusa i povećanje intrauterinog pritiska u ranoj trudnoći i može smanjiti protok krvi kroz uterus.

Lek Glypressin može imati štetno dejstvo na trudnoću i fetus.

Spontani abortus i malformacije su primećene kod kunića nakon primene leka Glypressin.

### Dojenje

Nije poznato da li se terlipresin izlučuje u majčino mleko. Izlučivanje terlipresina u majčino mleko nije ispitivano na životinjama. Ne može se isključiti rizik po odojčce. Odluku o tome da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju terlipresinom treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist od terapije terlipresinom za ženu.

## **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja terlipresina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

## Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva u kliničkim ispitivanjima (učestalost 1-10%) su bledilo, povišeni krvni pritisak, abdominalni bol, mučnina, dijareja i glavobolja.

Antidiuretičko dejstvo leka Glypressin može izazvati hiponatremiju ukoliko se ne kontroliše balans tečnosti.

Tabela: Učestalost neželjenih dejstava

Klase sistema organa	Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Povremeno ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Retko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
Poremećaji metabolizma i ishrane		Hiponatremija, ukoliko balans tečnosti nije praćen	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja		
Kardiološki poremećaji	Bradikardija	Atrijalna fibrilacija Ventrikularna ekstrasistola Tahikardija Bol u grudima Infarkt miokarda Nagomilavanje tečnosti usled edema pluća <i>Torsade de pointes</i> Srčana insuficijencija	
Vaskularni poremećaji	Periferna vazokonstrikcija Periferna ishemija Bledilo lica Hipertenzija	Intestinalna ishemija Periferna cijanoza Naleti vrućine	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Respiratorni distres Respiratorna insuficijencija	Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Prolazni grčevi u abdomenu Prolazna dijareja	Prolazna mučnina Prolazno povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Nekroza kože	
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja		Hipertonus uterusa Ishemija uterusa	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Nekroza na mestu primene injekcije	

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **Predoziranje**

Preporučena doza (2 mg/4 sata) ne sme biti prekoračena zbog rizika od teških neželjenih dejstava na cirkulaciju koji su dozno zavisni.

Povišeni krvni pritisak kod pacijenata sa već postojećom hipertenzijom se može kontrolisati sa 150 mikrograma klonidina primenjenog intravenski. Bradikardiju koja zahteva terapiju, treba regulisati atropinom.

### **Lista pomoćnih supstanci**

#### Prašak:

manitol (E421);

hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH rastvora).

#### Rastvarač:

voda za injekcije;

natrijum-hlorid;

hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH rastvora).

### **Inkompatibilnost**

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### **Rok upotrebe**

3 godine.

Ovaj lek treba primeniti odmah nakon rekonstitucije.

### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak *Rok upotrebe*.



## **Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak: bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, ukupne zapremine 6 mL; zatvorena silikoniziranim bromo-butil gumenim zapušačem ružičaste boje sa *flip-off* kapicom zelene boje.

za rastvarač: ampula od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zapremine 5 mL, sa plavom ili crnom tačkom, tj. sistemom otvaranja OPC (engl. *one-point-cut*).

Intermedijerno pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 1 mg), 1 ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju od 5 mL (1 x 5 mL) i Uputstvo za lek.

Spoljašnje pakovanje je višestruko i sastoji se od složive kartonske kutije koja sadrži 5 kartonskih kutija intermedijernog pakovanja, gde svaka sadrži po 1 bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (ukupno 5 bočica, 5 x 1 mg), 1 ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju od 5 mL (ukupno 5 ampula, 5 x 5 mL) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Rastvarač se meša sa praškom za injekciju preko gumenog zapušača na bočici. Bistar, bezbojan rastvor mora biti primenjen intravenski odmah nakon rekonstitucije.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.