

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: terlipresin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa praškom za rastvor za injekciju sadrži aktivnu supstancu:

1 mg terlipresin-acetata što odgovara 0,86 mg terlipresina.

Koncentracija rekonstituisanog rastvora za injekciju je 0,2 mg terlipresin-acetata/mL.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna ampula sa 5 mL rastvarača sadrži 17,7 mg natrijuma, odnosno sadrži 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.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak za rastvor za injekciju (u bočici): beli liofilizovani prašak.

Rastvarač za rastvor za injekciju (u ampuli): bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Krvarenje iz variksa jednjaka.

4.2. 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.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Trudnoća.

4.4. 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.

4.5. 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.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Terapija lekom Glypressin za vreme trudnoće je kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 5.3).

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.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. 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
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hormoni zadnjeg režnja hipofize (vazopresin i analozi)

ATC šifra: H01BA04

Mehanizam dejstva

Terlipresin inicijalno i sam ostvaruje dejstvo, ali se enzimskim cepanjem konvertuje u lizin vazopresin.

Doze od 1 i 2 mg efektivno smanjuju pritisak u veni porti, dovodeći do značajne vazokonstrikcije.

Sniženje portalnog pritiska i protoka krvi kroz venu azigos je dozno zavisno.

Farmakodinamska dejstva

Dejstvo male doze smanjuje se nakon 3 sata, dok hemodinamski podaci pokazuju da je doza od 2 mg

efektivnija od doze od 1 mg, jer veća doza izaziva dozno zavisno dejstvo tokom celokupnog perioda terapije (4 sata).

5.2. Farmakokinetički podaci

Biotransformacija

Farmakokinetika prati dvoprostorni model. Pokazano je da je poluvreme eliminacije približno 40 min, metabolički klirens je približno 9 mL/kg/min i volumen distribucije je približno 0,5 L/kg.

U početku je željena koncentracija lizin vazopresina u plazmi izmerena posle približno 30 minuta i dostiže maksimalnu vrednost za 60 do 120 minuta, nakon primene leka Glypressin. Zbog 100%-tne ukrštene reakcije između terlipresina i lizin vazopresina, nema specifične radioimunološke metode (engl. *radioimmunoassay*, RIA) za ove supstance.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza, kao i genotoksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Pri dozama koje su relevantne za ljude, jedina zabeležena dejstva kod životinja bila su ona koja su se mogla pripisati farmakološkom dejstvu terlipresina. Ne postoje dostupni farmakokinetički podaci iz ispitivanja na životinjama da bi se moglo napraviti poređenje sa koncentracijama u plazmi kod ljudi pri kojima su zabeležena ovakva dejstva, ali kako je način primene intravenski, može se pretpostaviti da u ispitivanjima na životinjama postoji značajna sistemska izloženost.

Embriofetalna ispitivanja kod pacova nisu pokazala neželjena dejstva terlipresina, ali kod kunića su zabeleženi pobačaji, verovatno povezani sa toksičnošću za majku, a postojale su i anomalije osifikacije kod malog broja fetusa i jedan izolovani slučaj rasepa nepca.

Nisu sprovedena ispitivanja karcinogenosti terlipresina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

manitol (E421);
hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH rastvora).

Rastvarač:

voda za injekcije;
natrijum-hlorid;
hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH rastvora).

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

3 godine.
Ovaj lek treba primeniti odmah nakon rekonstitucije.

6.4. 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 6.3.

6.5. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

FERRING PHARMACEUTICALS SA PREDSTAVNIŠTVO BEOGRAD-STARI GRAD,
Beograd-Stari grad, Gospodar Jevremova 47/V

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02043-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 07.06.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2018.