

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Glypressin 1 mg  
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 mg terlipresíniumacetátu, čo zodpovedá 0,86 mg terlipresínu. Koncentrácia pripraveného roztoku je 0,2 mg terlipresíniumacetátu v 1 ml.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka obsahuje 0,77 mmol (17,7 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok (injekčná liekovka):  
Biely lyofilizovaný prášok.

Rozpúšťadlo (ampulka):  
Číry bezfarebný roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Glypressin je indikovaný na liečbu krvácania z varixov pažeráka.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí:

Na úvod sa podáva intravenózna injekcia 2 mg Glypressinu každé štyri hodiny. Liečba má pokračovať až dovtedy, pokiaľ krvácanie nie je pod kontrolou aspoň 24 hodín, ale maximálne do 48 hodín. Dávky, ktoré nasledujú po úvodnej dávke, sa môžu znížiť na 1 mg i. v. každé 4 hodiny u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg alebo ak je to nevyhnutné kvôli nežiaducim účinkom.

#### Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti:

K dispozícii nie sú žiadne údaje o odporúčanom dávkovaní u starších pacientov.

Pediatrická populácia:

K dispozícii nie sú žiadne údaje o odporúčanom dávkovaní u pediatrickej populácie.

#### Spôsob podávania

i.v. injekcia

### 4.3 Kontraindikácie

Podávanie je kontraindikované počas gravidity.

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Monitorovanie počas liečby

Počas liečby je potrebné pravidelné sledovanie krvného tlaku, ECG alebo srdcovej frekvencie, saturácie kyslíkom, sérových hladín sodíka a draslíka, ako aj rovnováhy tekutín. Osobitná pozornosť sa vyžaduje pri liečbe pacientov s kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením, pretože terlipresín môže vyvolať ischémiu a kongesciu pľúcnych ciev. Opatrnosť je potrebná aj pri liečbe pacientov s hypertenziou.

#### Septický šok

Terlipresín sa nemá používať u pacientov so septickým šokom s nízkym srdcovým výdajom.

#### Reakcia v mieste podania injekcie

Aby sa zabránilo nekróze kože v mieste podania injekcie, injekcia sa musí podať intravenózne.

#### Torsade de pointes

Počas klinických skúšaní a skúseností po uvedení na trh sa hlásilo niekoľko prípadov predĺženia QT intervalu a ventrikulárnych arytmií vrátane „Torsade de pointes“ (pozri časť 4.8). Vo väčšine prípadov mali pacienti predisponujúce faktory, ako je bazálne predĺženie QT intervalu, abnormality elektrolytov (hypokaliémia, hypomagneziémia) alebo lieky so súbežným účinkom na predĺženie QT. Preto je potrebná mimoriadna opatrnosť pri používaní terlipresínu u pacientov s anamnézou predĺženia QT intervalu, abnormalitami elektrolytov alebo súbežne užívanými liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5).

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Pediatrická populácia a starší pacienti

Pri liečbe detí a starších pacientov sa vyžaduje osobitná opatrnosť, pretože sú len obmedzené skúsenosti s jeho použitím u týchto skupín pacientov.

### 4.5 Liekové a iné interakcie

Terlipresín zvyšuje hypotenzný účinok neselektívnych  $\beta$ -blokátorov na *vena porta*. Súbežná liečba s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu (napr. propofol, sufentanil) môže zapríčiniť spomalenie srdcového tepu a zníženie srdcového výdaja. Tieto účinky možno pripísať reflexnej inhibícii srdcovej aktivity blúdovým nervom (*nervus vagus*) v dôsledku zvýšeného krvného tlaku.

Terlipresín môže vyvolať „torsade de pointes“ (pozri časti 4.4 a 4.8). Preto je potrebná mimoriadna opatrnosť pri používaní terlipresínu u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval, ako sú antiarytmiká triedy IA a III, erytromycín, niektoré antihistaminiká a tricyklické antidepresíva alebo lieky, ktoré môžu spôsobiť hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu (napr. niektoré diuretiká).

### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

#### Gravidita

Liečba Glypressinom počas gravidity je kontraindikovaná (pozri časti 4.3 a 5.3). Zistilo sa, že Glypressin spôsobuje v ranom štádiu tehotenstva kontrakcie maternice, zvyšuje vnútromaternicový tlak a môže znížiť prietok krvi maternicou. Glypressin môže mať škodlivé účinky na tehotenstvo a plod.

U králikov sa po liečbe Glypressinom dostavili spontánne potraty a malformácie.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa terlipresín vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie terlipresínu do materského mlieka u zvierat sa neštudovalo. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu terlipresinom je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby terlipresinom pre matku.

### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### 4.8 Nežiaduce účinky

Počas klinických skúšok boli najčastejšie (s frekvenciou 1 – 10 %) zaznamenané tieto nežiaduce účinky: bledosť, zvýšený krvný tlak, bolesť brucha, nauzea, diareja a bolesť hlavy.

Pokiaľ sa nekontroluje rovnováha tekutín, antidiuretický účinok Glypressinu môže spôsobiť hyponatriémiu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

<b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Menej časté (<math>\geq 1/1\,000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Zriedkavé (<math>\geq 1/10\,000</math> až <math>&lt; 1/1\,000</math>)</b>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		hyponatriémia	
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy		
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	bradykardia	atriálna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, tachykardia, bolesť na hrudníku, infarkt myokardu, torsade de pointes, zlyhanie srdca	
<b>Poruchy ciev</b>	vazokonstrikcia, periférna ischémia, bledosť, hypertenzia	nával tepla, cyanóza	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		dychová tieseň, zlyhanie dýchania, pľúcny edém	dyspnoe
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesť brucha, hnačka	nauzea, vracanie, intestinálna ischémia	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		nekróza kože	
<b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</b>		hypertonus maternice	
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		ischémia maternice	

<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		nekróza v mieste podania injekcie	
---	--	-----------------------------------	--

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

Odporúčaná dávka v osobitných skupinách pacientov sa nesmie prekročiť, pretože vyššia dávka zvyšuje riziko vážnych nežiaducich účinkov na systémový obeh.

Zvýšený krvný tlak u pacientov so známou hypertenziou sa môže kontrolovať klonidínom 150 µg i. v. Terapeutickou odpoveďou na ťažkú bradykardiu je podanie atropínu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny zadného laloku hypofýzy (vazopresín a analógy), ACT kód: H01BA04

Terlipresín (triglycyl-lyzín-vazopresín) je syntetický analóg prírodného hormónu zadnej hypofýzy vazopresínu.

Terlipresín je proliečivo s čiastočnou vnútornou aktivitou. Terlipresín sa enzymatickým štiepením transformuje na plne aktívny metabolit lyzín-vazopresín (LVP). Dávky 1 až 2 mg terlipresínium-acetátu účinne znižujú tlak v portálnej žile (*vena portae*) a vyvolávajú výraznú vazokonstrikciu. Zníženie portálneho tlaku a prietoku krvi v nepárnej žile (*vena azygos*) závisí od dávky. Účinok nízkej dávky začína miznúť po 3 hodinách, pričom hemodynamické údaje ukazujú, že 2 mg dávka je účinnejšia ako 1 mg s trvalým účinkom počas celého 4 až 6 hodinového liečebného intervalu.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika sa správa podľa dvojkompartimentového modelu s fázou rýchlej distribúcie.

#### Absorpcia

Terlipresín sa podáva intravenózne, čo vedie k okamžitej systémovej expozícii.

#### Distribúcia

U pacientov s cirhózou pečene s alebo bez hepatorenálneho syndrómu sa hlásil priemerný distribučný objem v rozmedzí 0,2 až 0,5 l/kg v dvoch klinických skúšaní u japonských a kaukazských pacientov v uvedenom poradí.

#### Biotransformácia

Koncentrácia aktívneho metabolitu, lyzínu-vazopresínu, sa začína zvyšovať približne 30 minút po bolusovom podaní terlipresínu a vrcholové hladiny sa dosahujú medzi 60 a 120 minútami po podaní terlipresínu.

#### Eliminácia

Terminálny polčas eliminácie terlípresínu je približne 40 minút u pacientov s cirhózou pečene s alebo bez hepatorenálneho syndrómu a klírens sa hlásil v rozmedzí 5 až 9 ml/kg/min v dvoch klinických skúšaniach u japonských a kaukazských pacientov v uvedenom poradí.

#### Linearita

Terlípresín preukázal od dávky závislé a približne úmerné zvýšenie celkovej expozície (AUC) po jednorázovej i.v. injekcii zdravým jedincom (n = 2 – 14 jedincov na skupinu s dávkou) v rozmedzí dávok medzi 5 a 30 µg/kg.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje, získané na základe obvyklých štúdií toxicity jednorázovej dávky, toxicity po podaní opakovaných dávok a genotoxicity, nepreukázali žiadne špecifické riziko pre človeka. Pri dávkach relevantných pre človeka bolo možné pozorovať na zvieratách len také účinky, ktoré možno pripísať farmakologickej aktivite terlípresínu. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje získané u zvierat, ktoré by sa mohli porovnať s plazmatickými koncentráciami u človeka, pri ktorých sa tieto účinky vyskytli. Keďže liek bol podaný intravenózne, na základe štúdií so zvieratami možno usudzovať značnú systémovú expozíciu.

Embryofetálna štúdia u potkanov nepreukázala nežiaduce účinky terlípresínu, no u králikov sa vyskytli potraty pravdepodobne súvisiace s maternálnou toxicitou a u malého počtu plodov sa vyskytli anomálie v osifikácii a ojedinelý prípad rázštepú podnebia.

U terlípresínu sa neuskutočnili žiadne štúdie karcinogenity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Prášok:  
manitol (E 421)  
kyselina chlorovodíková

Rozpúšťadlo:  
chlorid sodný  
kyselina chlorovodíková  
voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky  
Liek sa má použiť ihneď po príprave.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčná liekovka zo skla typu I s brómbutylovou gumenou zátkou a ampulka zo skla typu I.

Veľkosť balenia:

5 setov: 1 injekčná liekovka + 1 ampulka

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Rozpúšťadlo sa zmieša s práškom cez gumovú zátku injekčnej liekovky. Intravenózna injekcia číreho roztoku sa musí podať ihneď po príprave.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ferring-Léčiva, a.s.  
K Rybníku 475  
252 42 Jesenice u Prahy  
Česká republika

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

84/0314/05-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22.09.2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 04.01.2008

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023