

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glypressin 0,12 mg/ml soluție injectabilă

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

O fiolă de 8,5 ml conține acetat de terlipresină 1 mg echivalent la terlipresină 0,85 mg.  
Concentrația soluției este acetat de terlipresină 0,12 mg/ml echivalent la terlipresină 0,1 mg/ml.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu.

O fiolă conține 1,33 mmol (30,7 mg) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Hemoragie prin varice esofagiene.

Tratamentul de urgență al sindromului hepatorenal de tip 1, definit conform criteriilor stabilite de ICA (International Club of Ascites).

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

Hemoragie prin varice esofagiene:

Adulți: se adminstrează inițial o injecție i.v. a 1,7 mg (2 x 8,5 ml) Glypressin la 4 ore. Tratamentul trebuie continuat până când sângerarea este sub control, timp de 24 ore, dar nu mai mult de 48 ore. După administrarea dozei inițiale, doza poate fi ajustată la 0,85 mg (8,5 ml) administrate i.v. la 4 ore, la pacienți cu masa corporală sub 50 kg sau dacă apar reacții adverse.

Sindrom hepatorenal:

3-4 mg în 24 ore administrate în 3 sau 4 prize.

Tratamentul cu Glypressin se întrerupe dacă valorile creatinemiei nu scad după 3 zile de tratament.

În toate celelalte cazuri, tratamentul trebuie continuat până când creatinemia scade sub 130  $\mu\text{mol/l}$  sau până când creatinemia scade cu cel puțin 30% față de valorile măsurate la momentul diagnosticării sindromului hepatorenal.

Durata medie a tratamentului este de 10 zile.

#### Mod de administrare

Injecție i.v.

### **4.3 Contraindicații**

Sarcină.

Hipersensibilitate la terlipresină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Terlipresina trebuie utilizată cu precauție și sub monitorizare atentă în cazul existenței concomitente a următoarelor afecțiuni:

- hipertensiune arterială;
- boli cardiovasculare.

Utilizarea Glypressin se face sub monitorizarea continuă a funcției cardiovasculare (tensiune arterială, frecvența cardiacă și echilibrul hidric).

Pentru a evita necroza locală, injecțiile se administrează strict intravenos.

Terlipresina nu se administrează la pacienții cu șoc septic și debit cardiac scăzut.

Înainte de administrarea terlipresinei în sindromul hepatorenal, medicul trebuie să se asigure că pacientul prezintă o insuficiență renală acută funcțională, care nu se ameliorează după expansiune volemică.

Copii și vârstnici: se recomandă precauție, din cauza experienței limitate în administrarea medicamentului la aceste categorii de pacienți. Nu există date disponibile referitoare la dozele recomandate la aceste categorii de pacienți.

Medicamentul conține sodiu.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Terlipresina crește efectul hipotensiv al medicamentelor beta-blocante neselective asupra venei porte. Administrarea concomitentă cu medicamente bradicardizante (de exemplu propofol, sufentanil) poate induce bradicardie severă. Aceste efecte apar ca urmare a inhibării reflexe a activității cardiace prin nervul vag din cauza hipertensiunii arteriale.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Glypressin este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3. și 5.3). Administrarea Glypressin poate cauza contracții uterine și creșterea presiunii intrauterine în primele luni de sarcină, și poate duce la scăderea fluxului sanguin uterin. Glypressin poate avea efecte nedorite asupra sarcinii și fătului.

După administrarea Glypressin la iepuri în perioada de gestație au apărut avorturi spontane și malformații.

Există informații insuficiente cu privire la excreția terlipresinei în laptele uman. Glypressin este contraindicat în timpul alăptării.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice (frecvență 1-10%) au fost: paloare, hipertensiune arterială, durere abdominală, greață, diaree și cefalee.

Efectul antidiuretic al Glypressin poate duce la hiponatremie dacă echilibrul hidric nu este controlat în mod corespunzător.

Tabel: Frecvența reacțiilor adverse

<b>Clasificarea MedDRA</b>			
<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>FRECVENTE</b>  ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	<b>MAI PUȚIN FRECVENTE</b>  ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	<b>RARE</b> ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )
Tulburări metabolice și de nutriție		hiponatremie în absența monitorizării echilibrului hidric	
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee		
Tulburări cardiace	bradicardie	fibrilație atrială extrasistole ventriculare; tahicardie; durere toracică; infarct miocardic; torsada vârfurilor; insuficiență cardiacă.	
Tulburări vasculare	vasoconstricție periferică; ischemie periferică; paloare facială; hipertensiune	ischemie intestinală;  cianoză periferică;  bufeuri de căldură	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		detresă respiratorie; insuficiență respiratorie	dispnee
Tulburări gastro-intestinale	crampe abdominale tranzitorii; diaree tranzitorie	greață (trecătoare);  vomă (trecătoare)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		necroză cutanată	
Condiții în legătură cu sarcina,		constricție uterină; scăderea fluxului sangvin uterin	

perioada puerperală și perinatală			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		necroză la locul injectării	

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Doza recomandată (1,7 mg/4 ore) nu trebuie depășită, deoarece riscul de apariție a reacțiilor adverse grave circulatorii este dependent de doză.

La pacienții cu hipertensiune arterială cunoscută, aceasta poate fi controlată cu 150 micrograme clonidină administrate i.v.

Bradycardia care necesită tratament trebuie tratată cu atropină.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: hormoni ai lobului posterior hipofizar (vasopresină și analogi), codul ATC: H01BA04.

Terlipresina reduce hipertensiunea portală, reduce simultan circulația în spațiul vascular portal și contractă musculatura esofagiană cu compresia consecutivă a varicelor esofagiene. Lizin vasopresina (LVP) bioactivă se eliberează din terlipresina hormonogen inactivă și rămâne timp de 4-6 ore într-o concentrație superioară concentrației minime eficiente și inferioară concentrației toxice datorită faptului că eliminarea metabolică este paralelă cu producerea LVP.

Acțiunea specifică a terlipresinei se evaluează astfel:

##### *Sistemul gastro-intestinal*

Terlipresina crește tonusul musculaturii netede vasculare și extravasculare. Datorită creșterii rezistenței arteriale periferice există o scădere a circulației în teritoriul splanhnic. Reducerea fluxului arterial duce la scăderea presiunii în circulația portală. Contractia simultană a musculaturii intestinale determină creșterea peristaltismului. Musculatura peretelui esofagian se contractă ligaturând astfel varicele esofagiene.

##### *Rinichi*

Terlipresina are numai 3% din efectul antidiuretic al vasopresinei pure. Această reactivitate nu este relevantă clinic. Circulația renală nu este semnificativ modificată în condiții normovolemice, dar crește în condiții hipovolemice.

#### *Tensiunea arterială*

Utilizarea terlipresinei are efect lent hemodinamic peste 2-4 ore. Crește ușor tensiunea arterială sistolică și diastolică. În caz de hipertonie renală și scleroză vasculară generală s-au observat creșteri mai mari de tensiune arterială.

#### *Inima*

Nu s-au observat efecte cardiotoxice chiar și la doze mari de terlipresină.

#### *Uter*

Administrarea terlipresinei scade puternic circulația sangvină miometrială și endometrială.

#### *Piele*

Datorită efectului vasoconstrictor, terlipresina determină insuficiență sangvină circulatorie a pielii cu apariția consecutivă a palorii generalizate.

Efectul hemodinamic și efectul asupra musculaturii netede sunt principalii factori în farmacologia terlipresinei. Efectul de centralizare în condiții hipovolemice este un efect secundar util pacienților cu hemoragie variceală.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Terlipresina are o activitate farmacologică redusă. Metabolitul său farmacologic activ Lizin-vasopresina se eliberează din terlipresină de către proteaze după administrarea i.v. Unic rest glicil din triglicilnonapeptid este eliberat succesiv.

Timpul plasmatic de înjumătățire al terlipresinei este  $24 \pm 2$  minute. După injecție i.v. în bolus, terlipresina este eliminată conform celei de a 2-a succesiuni cinetice. Pentru faza de distribuție (până la 40 minute) timpul plasmatic de înjumătățire este de 12 minute. Prin eliberarea restului glicil, lizin-vasopresina este ușor eliberată și atinge concentrația maximă după 120 minute.

Numai 1% din terlipresina injectată este detectată în urină. Aceasta indică faptul că este aproape complet degradată de endo și exo-peptidaze în ficat și rinichi.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doză unică și doze repetate, și genotoxicitatea. Singurele efecte observate la animale după administrarea unor doze relevante pentru om au fost cele atribuite efectului farmacologic al terlipresinei. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la animale pentru comparație cu concentrațiile plasmatice care produc aceste efecte la om, dar întrucât calea de administrare a fost cea intravenoasă, se poate presupune o expunere sistemică substanțială în studiile la animale.

Un studiu asupra toxicității embriofetale la șobolani a demonstrat absența efectelor adverse ale terlipresinei, dar la iepuri au fost semnalate avorturi, cel mai probabil legate de toxicitatea asupra femelei gestante, iar un număr mic de feteți au prezentat anomalii în osificare și a fost semnalat un singur caz de palatoschizis.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea după administrarea terlipresinei.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu

Acid acetic  
Acetat de sodiu trihidrat  
Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2-8°C), în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră tip I, prevăzute cu punct de rupere, a câte 8,5 ml soluție injectabilă. Fiolele sunt plasate într-un suport din plastic.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ferring GmbH  
Wittland 11, D-24109 Kiel, Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12586/2019/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Octombrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .