

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glypressin, 1 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 1 mg terlipressiinatsetaati, mis vastab 0,86 mg terlipressiinile. Valmislahuse kontsentratsioon on 0,2 mg terlipressiinatsetaati/ml.

INN: *Terlipressinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 0,77 mmol (17,7 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti

Pulber (viaalis): valge lüofiliseeritud pulber

Lahusti (ampullis): selge värvitu vedelik

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Söögitoru veenilaiendite verejooks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Algannus on 2 mg Glypressin'i intravenoosselt iga 4 tunni järel. Ravi jätkatakse kuni verejooksu kontrolli alla saamiseni 24 tunni jooksul või maksimaalselt kuni 48 tunni jooksul. Patsientidele kehakaaluga alla 50 kg või kõrvaltoimete tekkimisel võib pärast algannust järgmisi annuseid kohandada, manustades 1 mg veeni iga 4 tunni järel.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed annustamissoovituste kohta eakatel puuduvad.

Lapsed

Andmed annustamissoovituste kohta lastel puuduvad.

Manustamisviis

i.v süste.

4.3 Vastunäidustused

Rasedus.

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgimine ravi ajal

Ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida vererõhku, EKG-d, südamerütmi, hapniku saturatsiooni, naatriumi- ja kaaliumitaset seerumis ning vedelike tasakaalu. Südame-veresoonkonna või kopsuhaigustega patsientidele tuleb pöörata erilist tähelepanu, kuna terlipressiin võib esile kutsuda isheemiat ja kopsuvereringe takistust. Ettevaatus on vajalik ka hüpertensiooniga patsientide ravimisel.

Septiline šokk

Südame madala väljutusmahuga septilises šokis patsientidel ei tohi terlipressiini kasutada.

Süstekoha reaktsioon

Paikse nahaneuroosi vältimiseks süstekohal tuleb süste teha veeni.

Torsade de pointes

Kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgselt on teatatud mitmest QT-intervalli pikenemise ja ventrikulaarse arütmia (sh *torsade de pointes*) juhtumist (vt lõik 4.8). Enamusel juhtudel olid patsientidel soodustavad faktorid, nagu olemasolev QT-intervalli pikenemine, elektrolüütide häired (hüpokaleemia, hüpomagneseemia) või tarvitati samaaegselt ravimeid, mis võivad QT-intervalli pikendada. Seetõttu tuleb olla ülimalt ettevaatlik terlipressiini kasutamisel patsientidel, kellel on anamneesis QT-intervalli pikenemine, elektrolüütide häired või kes tarvitavad samaaegselt ravimeid, mis võivad QT-intervalli pikendada (vt lõik 4.5).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Lapsed ja eakad patsiendid

Väheste kogemuste tõttu tuleb lastel ja eakatel patsientidel kasutada ravimit ettevaatusega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mitteselektiivsete beetaadrenoblokaatorite toime *vena porta* 'sse terlipressiini toimel suureneb. Samaaegne ravi bradükardiat tekitavate ravimitega (nt propofool, sufentaniil) võib põhjustada südame löögisageduse ja minutimahu langust. Neid toimeid võib kirjeldada kui südame-tegevuse refleksogeenset pärssimist üle *n. vaguse* vastuseks kõrgeenenud vererõhule.

Terlipressiin võib esile kutsuda *torsade de pointes* 'i (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ülimalt ettevaatlik terlipressiini kasutamisel patsientidel, kes tarvitavad samaaegselt ravimeid, mis võivad QT-intervalli pikendada, nagu IA ja III klassi antiarütmikumid, erütromütsiin, teatud antihistamiinid ja tritsüklilised antidepressandid või ravimid, mis võivad põhjustada hüpokaleemiat või hüpomagneseemiat (nt mõned diureetikumid).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ravi Glypressin'iga on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Glypressin tekitab emaka kontraktsioone ja suurendab emakasisest rõhku raseduse varases staadiumis ja võib vähendada emaka verevarustust. Glypressin võib omada kahjulikku toimet nii rasedusele kui lootele.

Glypressin'iga ravitud küülikutel on esinenud spontaanseid aborte ja väärarendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas terlipressiin eritub rinnapiima. Terlipressiini eritumist piima ei ole loomadel uuritud. Riski imikule ei saa välistada. Otsus kas jätkata/katkestada rinnaga toitmine või jätkata/katkestada ravi terlipressiiniga tuleb teha lähtudes kasust, mida annab rinnaga toitmine lapsele ja terlipressiini ravi naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid ravimi toimest autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (sagedusega 1...10%) on kahvatus, vererõhu tõus, kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus ja peavalu.

Glypressin'i antidiureetiline toime võib tekitada hüponatreemiat, kui vedelike tasakaal ei ole kontrollitud.

Kõrvaltoimete loend tabelina

| MedDRA organsüsteemi klass | Sage (≥1/100 kuni <1/10) | Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100) | Harv (≥1/10000 kuni <1/1000) |
|---|---|--|------------------------------------|
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | Hüponatreemia | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | | |
| Südame häired | Bradükardia | Kodade fibrillatsioon Ventrrikulaarsed ekstrasüstolid Tahhükardia Valu rindkeres Müokardiinfarkt <i>Torsade de pointes</i> Südamepuudulikkus | |
| Vaskulaarsed häired | Vasokonstriksioon Perifeerne isheemia Kahvatus Hüpertensioon | Nahaõhetus Tsüanoos | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | Respiratoorne distress Hingamispuudulikkus Kopsuturse | Düspnoe |
| Seedetrakti häired | Kõhuvalu Diarröa | Iiveldus Oksendamine Soole isheemia | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | Nahanekroos | |

| | | | |
|--|--|----------------------------|--|
| Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid | | Emaka kontraktsioonid | |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | | Emaka verevarustuse langus | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Süstekoha nekroos | |

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovitatud annust konkreetsel patsientide erirühmal ületada ei tohi, sest raskete süsteemse vereringe kõrvaltoimete tekkerisk on annusest sõltuv.

Teadaoleva hüpertensiooniga patsientidel saab vererõhku kontrollida 150 mikrogrammi klonidiini intravenoosse manustamisega.

Ravi vajava bradükardia korral manustatakse atropiini.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpofüüsi tagasagara hormoonid, vasopressiin ja selle analoogid, ATC-kood: H01BA04.

Terlipressiin (triglütsüül-lüsiin-vasopressiin) on looduslikult esineva hüpofüüsi tagasagara hormooni vasopressiini sünteetiline analoog.

Terlipressiin on eelravim, millel iseenesest on osaline sisemine aktiivsus. Terlipressiin muundatakse ensümaatilise lõhustumise teel täielikult aktiivseks metaboliidiks lüsiin-vasopressiiniks (LVP). 1 mg ja 2 mg terlipressiinatsetaadi annused alandavad efektiivselt portaalveeni rõhku ja tekitavad väljendunud vasokonstriksiooni. Nii portaalveeni rõhu kui *vena azygos* verevoolu alanemine on annusest sõltuvad. Väiksema annuse toime hakkab kaduma 3 tunni pärast, samas hemodünaamilised andmed näitavad, et 2 mg annus on efektiivsem kui 1 mg, saavutades püsiva toime kogu 4...6-tunnise raviperioodi jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetika järgib kahekambrilist mudelit kiire jaotumisfaasiga.

Imendumine

Terlipressiini manustatakse intravenoosel teel, mis tähendab, et ravim jõuab otse verre.

Jaotumine

Kahes kliinilises uuringus, milles osalesid jaapanlased ja valgenahalised patsiendid, oli maksatsirroosiga patsientidel koos hepatorenaalse sündroomiga või ilma, keskmine jaotusruumala vahemikus 0,2...0,5 l/kg.

Biotransformatsioon

Aktiivse metaboliidi lüsiin-vasopressiini kontsentratsioon hakkab tõusma ligikaudu 30 min pärast terlipressiini boolusena manustamist ja maksimaalne tase saavutatakse vahemikus 60...120 min pärast terlipressiini manustamist.

Eritumine

Kahes kliinilises uuringus, milles osalesid jaapanlased ja valgenahalised patsiendid, oli maksatsirroosiga patsientidel koos hepatorenaalse sündroomiga ja ilma, terlipressiini terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 40 minutit ja keskmine kliirens vahemikus 5...9 ml/kg/min.

Lineaarsus

Pärast terlipressiini (annusevahemikus 5...30 mikrogrammi/kg) ühekordse intravenoosse süste manustamist tervetele uurimisalustele (n=2...14 isikut ühe annusegrupi kohta), tõusis terlipressiini koguekspositsioon (AUC) annusest sõltuvalt ja ligikaudu võrdeliselt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Inimesel kasutatavates annustes olid ainsad loomadel täheldatud toimed need, mis on seotud terlipressiini farmakoloogiliste toimetega. Loomade kohta, võrreldes inimestega, farmakokineetilisi andmeid plasmakontsentratsiooni kohta saadaval ei ole, kuid kuna manustamisviis oli intravenoosne, võib loomkatses eeldada ravimi märkimisväärset süsteemset ekspositsiooni.

Embrüo-loote uuringutes rottidega ei täheldatud terlipressiini kõrvaltoimeid, kuid küülikutel tekkisid abordid, mis on tõenäoliselt seotud toksilisusega emasloomale, ning vähesel arvul loodetel esines ka luustumishäireid ning üksikjuhtudel suulaelõhet.

Kartsinogeensuse uuringuid terlipressiiniga läbi viidud ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:
mannitool (E421)
vesinikkloriidhape

Lahusti:
naatriumkloriid
vesinikkloriidhape
süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

Ravim tuleb kasutada otsekohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I klaasviaal bromobutüülkummikorgiga ja tüüp I klaasist ampull.

Pakendis: 5 komplekti (1 viaal + 1 ampull).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Lahusti segatakse pulbriga, süstides seda läbi viaali kummikorgi. Saadud selge süstelahus tuleb süstida intravenoosselt vahetult pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

493305

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.09.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24.08.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2023