

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GASOPRES 1 mg I.V. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon; 0,86 mg terlipressine eş değer, 1 mg terlipressin asetat içerir.

Sulandırılarak hazırlanan çözeltinin konsantrasyonu 0,2 mg terlipressin asetat/mL'dir.

#### Yardımcı madde(ler):

Mannitol (E 421).....10 mg

#### Çözücü içeren ampul

Sodyum klorür.....45 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü

Liyofilize toz içeren flakon: Beyaz liyofilize kek

Çözücü içeren ampul: Berrak, renksiz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

GASOPRES aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Kanayan özofagus varislerinin tedavisinde,
- Ağır sirozu ve asidi olan hastalarda, spontan akut böbrek yetmezliğiyle karakterize, tip I hepatorenal sendromun tedavisinde.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Erişkinler:

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Kanayan özofagus varislerinde:

- Akut varis kanamalarında, her 4 saatte bir, intravenöz bolus enjeksiyonu şeklinde 2 mg terlipressin asetat uygulanır ve bu şekilde tedavi kanama 24 saat süreyle kontrol altına alınana kadar maksimum 48 saat süreyle devam ettirilmelidir\*.
- İlk dozdan sonra, vücut ağırlığı <50 kg olan ya da advers etki görülen hastalarda doz, her 4 saatte bir 1 mg olacak şekilde doz ayarlaması yapılabilir.
- 48 saati takiben, gerekli olduğunda, her 4 saatte bir 1 mg bolus, en çok 72 saat daha uygulanabilir.

\*Tedavi süresi olarak 5 güne kadar sürebilecek bir tedavi süresi önerilmektedir.

#### Tip I hepatorenal sendromda:

- Her 24 saatte 3-4 uygulama şeklinde, 3 ile 4 mg terlipressin asetat.
- Üç günlük tedaviden sonra serum kreatininde herhangi bir azalma bulunmuyorsa, GASOPRES tedavisine son verilmesi önerilir.
- Diğer durumlarda GASOPRES tedavisi, serum kreatinin düzeyi 130 mikromol/litre'nin altına düşüncüye, ya da serum kreatininde hepatorenal sendrom tanısı konulduğunda ölçülen değerin en az %30'u kadar düşme görülünceye kadar devam ettirilmelidir.

#### **Uygulama şekli:**

GASOPRES intravenöz bolus enjeksiyonu şeklinde uygulanır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekliliğine ilişkin veri bulunmamaktadır.

##### **Pediyatrik ve geriyatrik popülasyon:**

Bu gruplardaki deneyim kısıtlı olduğu için, çocuk ve yaşlı hastaların tedavisinde özellikle dikkatli olunmalıdır. Bu özel hasta kategorilerinde doz tavsiyesine yönelik veri bulunmamaktadır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

GASOPRES genellikle aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Gebelik,

- Terlipressin ya da ilacın içindeki başka herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık,
- Septik kaynaklı şok.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

GASOPRES genellikle aşağıdaki durumlarda kullanılması önerilmez.

- Akut koroner sendromu, koroner arteriyel bozukluk ya da bilinen miyokard enfarktüsü
- Kardiyak aritmi
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Serebrovasküler yetmezlik ve iskemik felç
- Alt organ periferik arteriyel bozukluk
- Astım, solunum yetmezliği
- Ciddi kronik böbrek yetmezliği
- 70 yaşından büyük olma

Enjeksiyon yerinde lokal nekrozdan kaçınmak için, terlipressin kesinlikle intravenöz yoldan uygulanmalıdır.

Tedavi sırasında kalp hızı, kan basıncı ve sıvı dengesi izlenmelidir.

Hipertansiyonu olan veya bilinen kalp hastalığı olan hastalar tedavi edilirken önlem alınmalıdır.

Tedavinin birkaç günden uzun sürdüğü durumlarda, diürez izlemesi yapılmalı ve kanın elektrolit kompozisyonu analiz edilmelidir.

Tip 1 hepatorenal sendromunda terlipressin tedavisinin başlatılmasına karar verilirken özellikle tübüler nekroz tanısını elimine etmek amacıyla, aşağıdaki konular dikkate alınmalıdır:

- Glomerüler filtrasyonda azalma; kreatin klerensinin 40 ml/dak'dan düşük ya da serum kreatininin 130 mikromol/litre'den yüksek olması.
- Şok, halen sürmekte olan bakteriyel enfeksiyon, nefrotoksik ilaçlar ile halen ya da yakınlarında tedavi, ya da gastrointestinal sıvı kaybının bulunmaması. Gastrointestinal sıvı kaybı için, periferik ödemi bulunmayan asidi bulunan hastalarda birkaç gün süreyle 500 g/gün'ün üzerinde, periferik ödemi olan hastalarda ise 1000 g/gün'ün üzerinde kilo kaybı göz önüne alınmalıdır.
- Diüretik tedavi sonlandırılıp kan hacmi 1,5 litre izotonik serum fizyolojik çözeltisi ya da 60-80 g/gün albümin ile desteklendikten sonra böbrek fonksiyonlarında düzelme (serum

kreatininin 130 mikromol/litre'nin altına düşmesi, ya da kreatinin klerensinin 40 ml/dak'nın üzerine çıkması) görülmemesi.

- 0,5 g/litre'nin altında proteinüri ve ultrasonografide obstrüktif böbrek hastalığının bulunmayışı.

GASOPRES her 5 ml çözücü ampul 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Terlipressin, selektif olmayan beta blökerlerin portal ven üzerindeki hipotansif etkisini artırır. Bradikardi yapıcı etkisi olduğu bilinen tıbbi ürünler (örn. propofol, sufentanil) ile eşzamanlı tedavi, kalp hızı ve kalp debisini azaltabilir. Bu etkiler, kan basıncının yükselmesine bağlı olarak, kalp aktivitesinin vagus siniri aracılığıyla refleks inhibisyonuna bağlıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel bir veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Özel bir veri bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: X

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Geçerli değildir.

##### **Gebelik dönemi**

Gebelik esnasında GASOPRES tedavisi kontrendikedir. Terlipressin asetatın gebeliğin erken dönemlerinde uterus kontraksiyonlarına ve intrauterin basınç artışına neden olduğu, ayrıca uterusu kan akımını azaltabileceği gösterilmiştir. GASOPRES gebelik ve fetus üzerinde zararlı etkilere neden olabilir.

## **Laktasyon dönemi**

Terlipressin asetatın insanlarda süte geçişi konusundaki bilgiler yetersizdir. GASOPRES bebeklerini emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. Ancak GASOPRES kullanımını azaltılırken, bebek emzirilmesi mümkündür.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Tavşanlarda terlipressin asetat uygulamasından sonra spontan abortus ve malformasyonlar görülmüştür.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda herhangi bir çalışma yürütülmemiştir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesinde aşağıdaki görülme sıklıkları temel alınmıştır:  
Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiponatremi (sıvı durumu izlenmediğinde)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Bradikardi

Yaygın olmayan: Atrial fibrilasyon, ventriküler ekstrasistoller, taşikardi, göğüs ağrısı, miyokard enfarktüsü, pulmoner ödem ile birlikte aşırı sıvı birikimi

Bilinmiyor: Torsade de pointes, kardiyak yetmezlik

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Periferik vazokonstriksiyon, periferik iskemi, yüzde solgunluk, hipertansiyon

Yaygın olmayan: İntestinal iskemi, periferik siyanoz, sıcak basmaları

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Respiratuar distres, solunum yetmezliği

Seyrek: Dispne

### **Gastointestinal hastalıklar**

Yaygın: Geçici abdominal kramplar, geçici diyare

Yaygın olmayan: Geçici bulantı, geçici kusma

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Cilt nekrozu

### **Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar**

Bilinmiyor: Uterus hipertonusu, uterusta azalan kan akışı

### **Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde nekroz

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 09).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Dolaşım ile ilişkili şiddetli yan etki riski doza bağlı olduğu için, önerilen doz (2 mg terlipressin asetat ya da 1,7 mg terlipressin / 4 saat) aşılmamalıdır.

Şiddetli bir hipertansif episod durumunda, alfa bloker türünde bir vazodilatör tedavisi başlatılabilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hipofiz arka lob hormonları (vazopressin ve analogları)

ATC kodu: H01BA04

Terlipressin, portal hipertansiyonu olan hastalarda portal basıncı azaltan sentetik bir hormondur; bu azalma, portal bölgedeki vazokonstriksiyon sonucunda ortaya çıkar. Terlipressin başlangıçta kendine özgü etkisini gösterir, ama enzimatik parçalanma ile lizin vazopressine dönüştürülür. 1 ve 2 mg'lık dozlar portal venöz basıncı etkin bir şekilde azaltır ve belirgin vazokonstriksiyon oluşturur. Portal basınç ve azigos kan akımındaki azalma doza bağlıdır. Düşük dozun etkisi 3 saat sonrasında azalırken, hemodinamik veriler 2 mg dozun 1 mg'dan daha etkili olduğunu ve yüksek dozun tedavi aralığı boyunca (4 saat) kalıcı bir etki oluşturduğunu göstermektedir.

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

##### Emilim:

Geçerli değildir.

##### Dağılım:

Terlipressin farmakokinetiği iki kompartmanlı bir model izler. Terlipressinin plazma dağılım yarı ömrü ortalama 9 dakikadır.

##### Biyotransformasyon:

Plazma ve dokuda bulunan endopeptidazların etkisiyle, terlipressin aşamalı bir şekilde, biyolojik aktif hormon olan lizin-vazopressine metabolize edilir. Bu hormon terlipressin enjeksiyonundan 40-60 dakika sonra plazmada belirir ve maksimum konsantrasyonu 120 dakika sonra gözlenir. Lizin-vazopressin serbestlenmesi en az 180 dakika kadar sürer. Terlipressin ve lizin-vazopressin arasındaki %100 çapraz-reaksiyon nedeniyle, bu maddeler için spesifik bir RIA yöntemi bulunmamaktadır.

##### Eliminasyon:

Uygulanan dozun çok küçük bir yüzdesi idrarda bulunur; yaklaşık %1 oranında terlipressin şeklinde ve bunun onda biri kadar lizin-vazopressin şeklindedir. Terlipressinin eliminasyon yarı ömrü ortalama 55 dakikadır.

### Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum

Özel bir veri bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Pediyatrik ve geriyatrik popülasyon:

Bu gruplardaki deneyim kısıtlı olduğu için, çocuk ve yaşlı hastaların tedavisinde özellikle dikkatli olunmalıdır. Bu özel hasta kategorilerinde doz tavsiyesine yönelik veri bulunmamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klinik dışı veriler, klasik tek ve tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmaları temelinde, insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir. İnsanlara ilişkin dozlarda hayvanlarda gözlenen yegane etkiler, terlipressinin farmakolojik aktivitesine bağlanabilecek etkiler olmuştur. Bu etkilerin ortaya çıktığı plazma konsantrasyonlarını insanlardakiler ile karşılaştırmak için, hayvanlara ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır; ancak uygulama yolunun intravenöz olması nedeniyle, hayvan çalışmalarında önemli bir sistemik temas düzeyinin gerçekleştiği varsayılabilir.

Sıçanlarda yapılan bir embriyo-fetal çalışmada terlipressinin advers etkisi bulunmamıştır; ancak tavşanlarda muhtemelen anne üzerindeki toksisiteye bağlı olarak abortuslar ortaya çıkmış ve az sayıda fetüste osifikasyon anomalileri ve tek bir izole olguda yarı damak görülmüştür.

Terlipressin ile karsinogenezite çalışması yürütülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol (E421)

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

Çözücü içeren ampul;

Sodyum klorür

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su



## **6.2. Geçimsizlikler**

Geçimlilik ile ilgili bilgi olmadığından GASOPRES diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

## **6.3. Raf mr**

24 ay

Işıktan korunan sulandırılmış zlentinin fiziksel ve kimyasal stabilitesi 7 gün süre ile hem 2°C-8°C hem de 25°C'de değerlendirilmiştir. Bununla birlikte mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı durumlarda, sulandırmadan sonraki ve kullanmadan önceki sre ve koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırma kontrollü ve aseptik koşullar altında yapılmadığı sürece, normalde 2°C-8°C sıcaklıkta (buzdolabında) 24 saati aşmamalıdır.

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Sulandırmadan önce doğrudan güneş işığından korunarak, 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanabilir.

GASOPRES flakonu, ambalajda bulunan 5 ml üzücü ile karıştırdıktan sonra derhal kullanılmalıdır.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her ambalaj bir flakon ve bir ampul içerir.

Flakon: Beyaz liyofilize kek içeren 5 mL'lik tip I renksiz cam flakon,

Ampul: 5 ml üzücü içeren 5 mL'lik tip I renksiz cam ampul

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

VEM İlaç San. ve Tic. A.ř

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

**8. RUHSAT NUMARASI**

2022/330

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 15.06.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**