

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Glypressin 1 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 1 mg terlipressinacetat, motsvarande 0,86 mg terlipressin. Koncentrationen av färdigställd lösning är 0,2 mg terlipressinacetat per ml.

Hjälpämnen med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 0,77 mmol (17,7 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Pulver (injektionsflaska): Vitt, frystorkat pulver.
Vätska (ampull): Klar, färglös vätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Glypressin är indicerat för behandling av blödande esofagusvaricer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna:

Initialt ges en intravenös injektion av 2 mg Glypressin var fjärde timme. Behandlingen ska fortgå tills blödningen har varit under kontroll i 24 timmar, dock max 48 timmar. Efter den initiala dosen kan dosen justeras till 1 mg intravenöst var fjärde timme till patienter med en kroppsvikt <50 kg eller om patienten får biverkningar.

Särskilda populationer

Äldre:

Det finns inga tillgängliga data angående doseringsrekommendationer hos äldre.

Pediatrik population:

Det finns inga tillgängliga data angående doseringsrekommendationer i den pediatrika populationen.

Administreringssätt

Intravenös injektion

4.3 Kontraindikationer

Kontraindicerat under graviditet.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning under behandling

Blodtryck, EKG eller hjärtfrekvens, syremättnad, serumnivåer av natrium och kalium samt vätskebalans ska kontrolleras regelbundet under behandlingen. Särskild försiktighet krävs vid behandling av patienter med hjärt-, kärl-, eller lungsjukdom eftersom terlipressin kan inducera ischemi och lungödem. Försiktighet bör också iakttas vid behandling av patienter med hypertoni.

Septisk chock

Hos patienter med septisk chock med låg hjärtminutvolym ska terlipressin inte användas.

Reaktioner vid injektionsstället

Injektionen måste ges intravenöst för att förhindra lokal nekros på injektionsstället.

Hudnekros

Efter marknadsföring av terlipressin har flera fall av hudischemi och nekros som inte är relaterade till injektionsstället rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter med diabetes eller fetma tycks ha en större tendens till dessa reaktioner. Därför bör försiktighet iakttas vid administrering av terlipressin till dessa patienter.

Torsade de pointes

Under kliniska studier och efter marknadsföring har flera fall av förlängning av QT-intervall och ventrikulära arytmier, inklusive "Torsade de pointes" rapporterats (se avsnitt 4.8). I de flesta fall hade patienterna predisponerande faktorer såsom basal förlängning av QT-intervall, elektrolytavvikelser (hypokalemi, hypomagnesemi) eller samtidig användning av läkemedel med effekt på QT-förlängningen. Därför bör största försiktighet iakttas vid användning av terlipressin hos patienter med en historik av QT-intervallförlängning, elektrolytavvikelser eller samtidig medicinering som kan förlänga QT-intervall (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrik population och äldre patienter

Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av barn och äldre, eftersom erfarenheten av behandling av dessa grupper är begränsad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den hypotensiva effekten av icke-selektiva betablockare i vena porta ökar med terlipressin. Samtidig behandling med läkemedel som man vet kan ge bradykardi (t.ex propofol, sufentanil) kan minska hjärtfrekvensen och hjärt-minutvolymen. Dessa effekter beror på reflexogen hämning av hjärtaktiviteten via vagusnerven på grund av det förhöjda blodtrycket.

Terlipressin kan utlösa "torsade de pointes" (se avsnitt 4.4 och 4.8). Därför bör största försiktighet iakttas vid användning av terlipressin hos patienter som samtidigt använder läkemedel som kan förlänga QT-intervall, såsom antiarytmika av klass IA och III, erytromycin, vissa antihistaminer och tricykliska antidepressiva eller läkemedel som kan orsaka hypokalemi eller hypomagnesemi (t ex vissa diuretika).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Behandling med Glypressin under graviditet är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Glypressin har visats inducera livmodersammandragningar och ökat intrauterint tryck i tidig graviditet och kan minska genomblödningen i livmodern. Glypressin kan ha skadliga effekter på graviditet och foster.

Spontanabort och missbildning har visats hos kanin efter behandling med Glypressin.

Amning

Det är inte känt om terlipressin passerar över i modersmjölk. Utsöndring av terlipressin i mjölk har inte studerats hos djur. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta behandling med terlipressin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska studier är buksmärter, illamående, diarré, blekhet, kräkningar och bradykardi.

Glypressins antidiuretiska effekt kan orsaka hyponatremi om inte vätskebalansen kontrolleras.

Tabell över biverkningar

MedDRA organsystemklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Ingen känd frekvens*
Metabolism och nutrition		Hyponatremi		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk		
Hjärtat		Bröstmärta, bradykardi, takykardi	Förmaksflimmer, myokardinfarkt, torsades de pointes, hjärtsvikt, ventrikulära extrasystoler**	
Blodkärll		Vasokonstriktion, perifer ischemi, blekhet, hypertoni, cyanos	Värmevallningar	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Lungödem, dyspné	Andningsinsufficiens, andnöd	
Magtarmkanalen	Buksmärta	Diarré, illamående, kräkningar	Intestinal ischemi	
Hud och subkutan vävnad			Hudnekros (orelaterad till injektionsstället)**.***	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Livmoder-sammandragningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Minskat blodflöde genom livmodern
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Nekros vid injektionsstället	

* Frekvens av dessa biverkningar kan inte beräknas från tillgängliga data.

** Biverkningar som identifierats efter marknadsföring presenteras efter frekvenskategori baserat på teoretiskt beräknad frekvens om de inte observerats i kliniska studier.

*** För mer information, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Den rekommenderade dosen hos den särskilda populationen skall inte överskridas eftersom risken för allvarliga cirkulatoriska biverkningar är dosberoende.

Förhöjt blodtryck hos patienter med känd hypertoni kan kontrolleras med 150 mikrogram klonidin intravenöst.

Vid behandlingskrävande bradykardi bör atropin ges.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofysbaklobens hormoner (vasopressin och analoger), ATC-kod: H01BA04

Terlipressin (triglycyl-lysin-vasopressin) är en syntetisk analog till hypofysbaklobens naturliga hormon vasopressin.

Terlipressin är en prodrog med delvis egen aktivitet. Terlipressin övergår till den fullt aktiva metaboliten lysin-vasopressin (LVP) genom enzymatisk klyvning.

Doser på 1 och 2 mg terlipressinacetat är effektiva för att minska portatrycket och leder till tydlig vasokonstriktion. Det minskade portatrycket och blodflödet i azygos är dosberoende.

Effekten av den låga dosen minskar efter tre timmar, medan hemodynamiska data visar att 2 mg är mer effektivt än 1 mg, med en varaktig effekt under hela behandlingsperioden på 4-6 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken följer en två-kompartiment modell med snabb distributionsfas.

Absorption

Terlipressin administreras intravenöst vilket resulterar i omedelbar systemisk exponering.

Distribution

Hos patienter med levercirros med eller utan hepatorenalt syndrom rapporterades den genomsnittliga distributionsvolymen i intervallet 0,2 till 0,5 l/kg i två kliniska prövningar på japanska respektive kaukasiska försökspersoner.

Biotransformation

Koncentrationen av den aktiva metaboliten, lysin-vasopressin, börjar öka ungefär 30 minuter efter bolusadministrering av terlipressin och toppnivåerna uppnås mellan 60 och 120 minuter efter administrering av terlipressin.

Eliminering

Den terminala eliminationshalveringstiden för terlipressin är cirka 40 minuter hos patienter med levercirros med och utan hepatorenalt syndrom och medel-clearance ligger i intervallet 5 till 9 ml/kg/min, i två kliniska prövningar med japanska respektive kaukasiska försökspersoner.

Linjäritet

Terlipressin visade en dosberoende och ungefärlig proportionell ökning av total exponering (AUC) efter enstaka intravenösa injektioner till friska försökspersoner (n=2-14 personer per dosgrupp) i ett dosintervall mellan 5 och 30 µg/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet med enkel- och upprepad dosering samt gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. De enda effekter observerade hos djur, vid doser som är relevanta för människa, är de som kan hänföras till terlipressins farmakologiska aktivitet. Farmakokinetiska data saknas i djur varvid ingen jämförelse med människa kan göras avseende plasmakoncentration vid vilka dessa effekter uppträdde, dock antas systemexponeringen ha varit betydande i djuren eftersom intravenös administrering användes i studierna.

En embryo-/fosterstudie hos råttor visade inga oönskade effekter av terlipressin, men hos kaniner förekom aborter, förmodligen relaterade till maternell toxicitet och hos ett litet antal foster förekom benbildningsanomalier och ett enstaka fall av gomspalt.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med terlipressin.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Mannitol (E 421)

Saltsyra

Vätska:

Natriumklorid

Saltsyra

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Skall användas omedelbart efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I glas med bromobutylgummipropp och ampull av typ I glas.

Förpackningsstorlek: 5 set med 1 injektionsflaska med pulver + 1 ampull med vätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Beredning av injektionsvätskan sker genom att den sterila vätskan injiceras i injektionsflaskan med frystorkat pulver. Den klara lösningen skall ges intravenöst omedelbart efter beredning. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Läkemedel AB
Box 4041
203 11 Malmö

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22444

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2006-02-03 / 2006-09-19

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-30