

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glypressin 1 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull med 8,5 ml lösning innehåller 1 mg terlipressinacetat, motsvarande 0,85 mg terlipressin (som fri bas). Koncentrationen av färdigställd lösning är 0,12 mg terlipressinacetat per ml motsvarande 0,1 mg terlipressin (som fri bas) per ml.

Hjälpämne med känd effekt

En ampull innehåller 1,33 mmol (30,7 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Glypressin är indicerat för behandling av blödande esofagusvaricer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Initialt ges en intravenös injektion om 2 mg Glypressin injektionsvätska, lösning, var fjärde timme. Behandlingen ska fortgå tills blödningsen 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 data tillgängliga med avseende på doseringsrekommendationer hos äldre.

Barn

Det finns inga data tillgängliga med avseende på doseringsrekommendationer i den pediatrika populationen.

Administreringsätt

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 orsaka ischemi och lungödem. Försiktighet bör även iakttas vid behandling av patienter med hypertoni.

Septisk chock

Ska inte användas vid behandling av patienter med septisk chock och låg hjärtminutvolym.

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).

Barn och äldre

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 30,7 mg natrium per ampull, motsvarande 1,5 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

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 genombloodningen 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 buksmärtor, 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, bröstkorg och mediastinum		Lungödem, dyspné	Andningsinsufficiens, andnöd	
Magtarmkanalen	Buksmärtor	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			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 Överdoser

Den rekommenderade dosen hos den särskilda patientgruppen ska 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 prodrug 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 fördröjd effekt under hela behandlingsperioden på 4-6 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken följer en två-kompartimentmodell med snabb distributionsfas.

Absorption

Terlipressin administreras intravenöst vilket resulterar i omedelbar systemisk exponering.

Distribution

Hos patienter med levercirrhos med eller utan hepatorenalt syndrom är fördelningsvolymen rapporterad att befinna sig i intervallet mellan 0,2 och 0,5 l/kg, i två kliniska prövningar med japanska respektive kaukasiska försökspersoner.

Metabolism

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 elimineringshalveringstiden för terlipressin är cirka 40 minuter hos patienter med levercirrhos med och utan hepatorenalt syndrom och rapporterad clearance ligger i intervallet mellan 5 och 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 en enstaka intravenös injektion 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 råtta 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

Natriumklorid

Ättiksyra

Natriumacetattrihydrat

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

8,5 ml lösning i genomskinlig färglös glasampull (glas typ I).

Förpackningsstorlek: 5x8,5 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Läkemedel AB

Box 4041

203 11 Malmö

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

44516

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-11-04/2015-01-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-30