

1. LEGEMIDLETS NAVN

Glypressin 1 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ampulle à 8,5 ml oppløsning inneholder 1 mg terlipressinacetat tilsvarende 0,85 mg terlipressin fri base. Konsentrasjonen av oppløsningen er 0,12 mg terlipressinacetat/ml tilsvarende 0,1 mg terlipressin fri base/ml.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Én ampulle inneholder 1,33 mmol (eller 30,7 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Glypressin er indisert for behandling av blødende øsofagusvaricer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Innledende intravenøs injeksjon à 2 mg Glypressin injeksjonsvæske gis hver fjerde time. Behandlingen bør opprettholdes inntil blødningen har vært under kontroll i 24 timer, dog ikke lenger enn 48 timer. Hos pasienter med kroppsvekt under 50 kg eller ved forekomst av bivirkninger, kan påfølgende doser etter den innledende injeksjonen reduseres til 1 mg intravenøst hver fjerde time.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes ingen tilgjengelige data med hensyn til doseringsanbefalinger for eldre.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data med hensyn til doseringsanbefalinger for pediatrisk populasjon.

Administrasjonsmåte

Intravenøs injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Glypressin skal ikke brukes ved:

- graviditet,
- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Monitorering under behandling

Under behandling kreves regelmessig overvåkning av blodtrykk, EKG eller hjerterefrekvens, oksygenmetning, serumnivå av natrium og kalium samt væskebalanse.

Spesiell forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med kardiovaskulær eller pulmonal sykdom ettersom terlipressin kan indusere iskemi og pulmonal vaskulær overbelastning. Pasienter med hypertensjon bør også behandles med forsiktighet.

Septisk sjokk

Terlipressin bør ikke anvendes til pasienter i septisk sjokk med lavt minuttvolum.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

For å unngå lokal hudnekrose på injeksjonsstedet, skal injeksjonen settes intravenøst.

Hudnekrose

Flere tilfeller av kutan iskemi og nekrose urelatert til injeksjonsstedet er rapportert for terlipressin etter markedsføring (se pkt. 4.8). Tendensen for slike reaksjoner ser ut til å være større blant pasienter med diabetes mellitus og fedme. Det bør derfor utvises forsiktighet ved administrering av terlipressin hos disse pasientene.

Torsades de pointes

Det har vært rapportert om flere tilfeller av forlengelse av QT-intervallet og ventrikulære arytmier, inkludert 'torsades de pointes', fra kliniske studier og fra bruk etter markedsføring (se pkt. 4.8). I de fleste tilfellene har pasientene hatt predisponerende faktorer som basal forlengelse av QT-intervallet, elektrolyttabnormaliteter (hypokalemi, hypomagnesemi) eller samtidig bruk av legemidler som gir QT-forlengelse. Av den grunn bør det utvises ekstrem forsiktighet ved bruk av terlipressin hos pasienter med forlengelse av QT-intervallet i anamnesen, elektrolyttabnormaliteter eller samtidig bruk av legemidler som forlenger QT-intervallet (se pkt. 4.5).

Pediatrik populasjon og eldre pasienter

Det bør utvises spesiell forsiktighet ved behandling av barn og eldre fordi erfaringen med disse gruppene er begrenset.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 30,7 mg natrium per ampulle. Dette tilsvarer 1,5% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Terlipressin øker den hypotensive effekten av ikke-selektive betablokkere på portvenen.

Samtidig behandling med legemidler som er kjent for å indusere bradykardi (f.eks. propofol, sufentanil), kan gi nedsatt hjerterefrekvens og minuttvolum. Slike effekter skyldes en refleksogen hemming av hjerteraktiviteten via vagusnerven som en følge av det økte blodtrykket.

Terlipressin kan utløse 'torsades de pointes' (se pkt. 4.4 og 4.8). Av den grunn bør det utvises ekstrem forsiktighet ved bruk av terlipressin hos pasienter som samtidig bruker andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet (slik som klasse IA og III antiarytmika, erytromycin, visse antihistaminer og trisykliske antidepressiva) eller legemidler som kan gi hypokalemi eller hypomagnesemi (f.eks. noen diuretika).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med Glypressin er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3 og pkt. 5.3). Det er vist at Glypressin induserer livmorsammentrekninger og økt intrauterint trykk tidlig i svangerskapet og kan

nedsette blodgjennomstrømningen i livmor. Glypressin kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløp og foster.

Det er påvist spontanabort og misdannelser hos kanin etter behandling med Glypressin.

Amming

Det er ukjent om terlipressin utskilles i morsmelk hos menneske. Utskillelsen av terlipressin i melk er ikke undersøkt hos dyr. En risiko for det ammede barnet kan ikke utelukkes. En bestemmelse om hvorvidt amming bør fortsettes eller avbrytes eller om terlipressinbehandlingen bør fortsettes eller avbrytes må gjøres på bakgrunn av fordelene av ammingen for barnet og fordelene av terlipressinbehandlingen for kvinnen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier er abdominalsmerter, kvalme, diaré, pallor, oppkast og bradykardi.

Glypressins antidiuretiske effekt kan føre til hyponatremi dersom væskebalansen ikke kontrolleres.

Bivirkningstabell

Organklasser (MedDRA)	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Ikke kjent*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine		
Hjertesykdommer		Brystsmerter Bradykardi Takykardi	Atrieflimmer Hjerteinfarkt Torsades de pointes Hjertesvikt Ventrikulære ekstrasystoler***	
Karsykdommer		Vasokonstriksjon Perifer iskemi Pallor Hypertensjon Cyanose	Hetetokter	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Lungeødem Dyspné	Lungesvikt Pustebesvær	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter	Diaré Kvalme Oppkast	Tarmiskemi	
Hud- og underhudssykdommer			Hudnekrose (urelatert til administrasjonsstedet)**, ***	
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				Uterin hypertoni
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Uterin iskemi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Nekrose på injeksjonsstedet	
--	--	--	-----------------------------	--

* Frekvensen av disse bivirkningene kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

** Bivirkninger identifisert fra kilder med data fra etter markedsføring presenteres etter frekvenskategori basert på teoretisk kalkulert frekvens dersom de ikke er identifisert fra kliniske studier.

*** Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Anbefalt dose for aktuell pasientpopulasjon bør ikke overskrides da risikoen for alvorlige sirkulatoriske bivirkninger er doseavhengig.

Forhøyet blodtrykk hos pasienter med kjent hypertensjon kan kontrolleres med 150 mikrogram klonidin intravenøst.

Behandlingskrevende bradykardi bør behandles med atropin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofysebaklapphormoner (vasopressin og analoger); ATC-kode: H01B A04.

Terlipressin (triglysyllysinvasopressin) er en syntetisk analog av det naturlige hypofysebaklapphormonet vasopressin. Terlipressin er et prodrug med delvis egeneffekt. Det omdannes til den fullt aktive metabolitten lysinvasopressin (LVP) ved hjelp av enzymspalting.

Doser på 1 mg og 2 mg terlipressinacetat reduserer effektivt det venøse trykket i portvenen og gir uttalt vasokonstriksjon. Senkningen av portatrykket og blodgjennomstrømningen i vena azygos er doseavhengig. Effekten av den lave dosen er redusert etter tre timer, mens hemodynamiske data har vist at 2 mg er mer effektivt enn 1 mg med vedvarende effekt under hele behandlingstiden på 4-6 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken følger en tokompartimentmodell med hurtig distribusjonsfase.

Absorpsjon

Terlipressin administreres intravenøst, hvilket resulterer i øyeblikkelig systemisk eksponering.

Distribusjon

Hos pasienter med levercirrhose med eller uten hepatorenalt syndrom, ble gjennomsnittlig distribusjonsvolum rapportert i intervallet 0,2 til 0,5 l/kg i to kliniske studier med henholdsvis japanske og kaukasiske forsøkspersoner.

Biotransformasjon

Konsentrasjonen av aktiv metabolitt, lysinvasopressin, begynner å øke ca. 30 minutter etter bolusinjeksjon av terlipressin, og maksimalt nivå nås mellom 60 og 120 minutter etter administrering av terlipressin.

Eliminasjon

Terlipressins terminale eliminasjonshalveringstid er ca. 40 minutter hos pasienter med levercirrhose med eller uten hepatorenalt syndrom, og gjennomsnittlig clearance ble i to kliniske studier med henholdsvis japanske og kaukasiske forsøkspersoner rapportert til å ligge i området 5 til 9 ml/kg/min.

Linearitet

Terlipressin viser doseavhengig og tilnærmet proporsjonal økning i total eksponering (AUC) etter intravenøs enkeltinjeksjon hos friske forsøkspersoner (n=2-14 personer per doseringsgruppe) i doseringsintervallet mellom 5 og 30 µg/kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data basert på konvensjonelle toksisitetsstudier med enkel- og gjentatt dosering samt gentoksisitet indikerer ingen spesiell fare for menneske. De eneste effektene sett hos dyr, ved doser som er relevante for menneske, er effekter som kan tilskrives terlipressins farmakologiske aktivitet. Det finnes ikke tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr, som kan sammenlignes med menneske, ved de plasmakonsentrasjoner som disse effektene forekom, men ettersom administrasjonsveien var intravenøs, kan man forvente en betydelig systemisk eksponering i dyrestudiene.

En embryoføtal studie hos rotte viste ingen uønskede effekter av terlipressin, men hos kanin forekom aborter, sannsynligvis relatert til maternal toksisitet. Det forekom også ossifikasjonsanomaliteter hos et lite antall fostre samt ett isolert tilfelle av ganespalte.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med terlipressin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Eddiksyre
Natriumacetattrihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C).
Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare, fargeløse glassampuller (type I glass) inneholdende 8,5 ml oppløsning.

Pakningsstørrelse: 5 x 8,5 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7649

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.11.2010
Dato for siste fornyelse: 06.01.2015

10. OPPDATERINGSDATO

22.05.2024