

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GLYPRESSIN 1 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 8,5 ml ampulli sisältää 1 mg terlipressiiniasettaattia, vastaten 0,85 mg terlipressiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 8,5 ml ampulli sisältää 1,33 mmol (30,7 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vuotavat ruokatorven laskimolaajentumat.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

Aluksi annetaan 2 mg (17 ml) terlipressiiniasettaattia injektiona laskimoon joka 4. tunti. Hoitoa jatketaan keskeytyksettä, kunnes verenvuoto on ollut hallinnassa 24 tunnin ajan. Hoidon ei kuitenkaan tule kestää kauempaa kuin 48 tuntia. Alkuannoksen jälkeen voidaan annosta pienentää 1 mg:aan (8,5 ml) injektiona laskimoon joka 4. tunti potilailla, joiden paino on < 50 kg tai jos haittavaikutuksia ilmaantuu.

Antotapa

Annetaan injektiona laskimoon.

Verenpainetta, syketaajuutta ja nestetasapainoa on seurattava hoidon aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Raskaus.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paikallisen nekroosin välttämiseksi injektio kohdassa tulee injektio antaa huolellisesti intravenoosisti.

Glypressin-hoidon aikana potilaiden verenpainetta, syketaajuutta ja nestetasapainoa tulee seurata tarkoin. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on korkea verenpaine tai

sydänsairaus.

Potilaita, joilla on septinen sokki ja pieni sydämen minuuttitilavuus ei tule hoitaa terlipressiinillä.

Ihonekroosi

Terlipressiinin markkinoille saattamisen jälkeen on raportoitu useita ihoiskemia- ja nekroositapauksia, jotka eivät liittyneet injektiokohtaan (ks. kohta 4.8). Potilaat, joilla on diabetes tai sairaalloinen ylipaino, vaikuttavat olevan herkempiä saamaan näitä reaktioita. Tästä syystä on noudatettava varovaisuutta annettaessa terlipressiiniä näille potilaille.

Kääntyvien kärkien kammiotakykardia

Kliinisten tutkimusten aikana ja markkinoille saattamisen jälkeen on raportoitu useita tapauksia, joissa QT-aika on pidentynyt, sekä kammioarytmiatapauksia, mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia (ks. kohta 4.8). Useimmissa tapauksissa potilailla oli altistavia tekijöitä, kuten basaalin QT-ajan pidentyminen, elektrolyyttipoikkeavuuksia (hypokalemia, hypomagnesemia) tai QT-ajan pidentymiseen myötävaikuttavia lääkityksiä. Tästä syystä on noudatettava erityistä varovaisuutta terlipressiinin käytössä potilaille, joilla on ollut QT-ajan pidentymistä, elektrolyyttihäiriöitä tai samanaikaisessa käytössä lääkkeitä, jotka voivat pidentää QT-aikaa (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,33 mmol (30,7 mg) natriumia yhtä ampullia kohti, joka vastaa 1,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Lapset ja vanhuks

Glypressinin käytöstä lapsilla ja vanhuksilla on vain vähän kokemuksia ja siksi erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilasryhmiä. Saatavilla ei ole tarpeeksi tietoja koskien näiden potilasryhmien annossuosituksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Terlipressiini lisää ei-selektiivisten β -salpaajien hypotensiivista vaikutusta porttilaskimoon. Sydämen lyöntitiheys ja minuuttitilavuus saattavat laskea, jos samanaikaisesti Glypressinin kanssa käytetään sydämen sykettä hidastavia lääkkeitä (kuten propofoli ja sufentaniili). Tämä johtuu kohonneen verenpaineen aiheuttamasta sydämen toiminnan heijastamisesta estymisestä vagushermon välityksellä.

Terlipressiini voi laukaista kääntyvien kärkien kammiotakykardian (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tämän vuoksi terlipressiinin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, joilla on samanaikaisessa käytössä lääkityksiä, jotka voivat pidentää QT-aikaa, kuten luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet, erytromysiini, tietyt antihistamiinit ja trisykliset masennuslääkkeet, tai jotka voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa (esimerkiksi jotkut diureetit).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Glypressiiniä ei saa käyttää raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). On osoitettu, että terlipressiini aiheuttaa kohdun supistuksia ja kohdunsisäisen paineen nousua alkuraskauden aikana. Se saattaa myös vähentää kohdun verenvirtausta. Terlipressiinillä saattaa olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja sikiöön.

Spontaaneja abortteja ja sikiön epämuodostumia on esiintynyt kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa Glypressin-hoidon jälkeen.

Imetys

Terlipressiinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Terlipressiinin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, jatketaanko/keskeytetäänkö imetys vai jatketaanko/keskeytetäänkö terlipressiinihoito, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja terlipressiinihoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Glypressin-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty tutkimuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, kalpeus, oksentelu ja bradykardia.

Haittavaikutustaulukko

MedDRA-termin mukainen luokitus	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Tuntematon*
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Hyponatremia		
Hermosto		Päänsärky		
Sydän		Rintakipu, bradykardia, takykardia	Eteisvärinä, sydäninfarkti, kääntyvien kärkien takykardia, sydämen vajaatoiminta, kammiolisälyönnit**	
Verisuonisto		Vasokonstriktio, perifeerinen iskemia, kalpeus, hypertensio, syanoosi	Kuumat aallot	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkopöhö, hengenahdistus	Hengitysvaje, hengitysvaikeudet	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Suoliston iskemia	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihonekroosi (ei liity injektiokohtaan)**,**	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				Kohdun hypertoninen supistushäiriö
Sukupuolielimet ja rinnat				Kohdun iskemia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Injektiokohdan nekroosi	

* Näiden haittavaikutusten yleisyyttä ei voida arvioida saatavissa olevan tiedon perusteella.

** Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain teoreettisesti lasketun

esiintymistiheyden perusteella, jos niitä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

*** Lisätiedot, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Suosittelua annosta (2 mg (17 ml)/4 tuntia) ei saa ylittää, sillä verenkiertohäiriöiden aiheuttamien vakavien haittavaikutusten riski on annoksesta riippuvainen.

Hypertoniapotilaiden verenpaineen kohoamista voidaan Glypressin-hoidon aikana kontrolloida esim. antamalla 150 mikrog klonidiinia i.v.

Lääkitystä vaativa bradykardia hoidetaan atropiinilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vasopressiini ja sen kaltaiset yhdisteet, ATC-koodi: H01BA04

Terlipressiinillä on aluksi omaakin tehoa, mutta se muuttuu entsyymaattisen pilkkoutumisen kautta lysiinivasopressiiniksi, joka on varsinainen vaikuttava aine.

Molemmat annokset, 1 mg (8,5 ml) ja 2 mg (17 ml), alentavat tehokkaasti porttilaskimopainetta ja aikaansaavat tehokkaan vasokonstriktion.

Porttilaskimopaineen aleneminen sekä verenvirtaus azygoslaskimossa on annoksesta riippuvainen. Pienemmän annoksen teho laskee 3 tunnin kuluttua. 2 mg:n (17 ml) annoksella aikaansaadaan tehokas vaikutus koko hoitoajaksi (4 tuntia).

5.2 Farmakokineetiikka

Glypressinin farmakokineetiikka on kaksivaiheinen. Eliminaation puoliintumisaika on noin 40 min, metabolinen puhdistuma on noin 9 ml/kg/min ja jakaantumistilavuus on noin 0,5 l/kg.

Mitattavissa oleva lysiinivasopressiinin pitoisuus plasmassa saavutetaan jo noin 30 min kuluessa ja huippupitoisuus 60-120 min kuluessa Glypressinin annostelusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologiset tutkimukset hiirillä ja rotilla osoittavat, että LD₅₀ terlipressiinille i.v. annostelulla on 100-150 mg/kg. Terlipressiini sai annoksilla 2 x 0,2 ja 2 x 0,8 mg/kg/vrk rotilla ja koirilla suoritetuissa 4 viikon tutkimuksissa aikaan vaikutuksia, joiden katsotaan johtuvan valmisteen farmakologisista ominaisuuksista ja erityisesti sen vasokonstriktiivisesta vaikutuksesta.

Terlipressiinilla ei havaittu mutageenisia vaikutuksia käytetyillä testimenetelmillä.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Etikkahappo
Natriumasetaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Kirkas lasiampulli
Pakkaus koko: 5 x 8,5 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kirkas injektioneste annetaan ainoastaan injektiona laskimoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy
PL 23
02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23433

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.1.2008 / 11.3.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.06.2024

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.

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

Blödande esofagusvaricer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Initialt ges en intravenös injektion av 2 mg (17 ml) terlipressinacetat var fjärde timme. Behandlingen ska fortgå utan avbrott tills blödningsen har varit under kontroll i 24 timmar. Behandlingen bör dock ej pågå mer än 48 timmar. Efter den initiala dosen kan dosen justeras till 1 mg (8,5 ml) intravenöst var fjärde timme till patienter med en kroppsvikt <50 kg eller om patienten får biverkningar.

Administreringsätt

Injiceras intravenöst.

Blodtryck, hjärtfrekvens och vätskebalans bör övervakas under behandlingen.

4.3 Kontraindikationer

Graviditet.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Under behandlingen med Glypressin ska blodtryck, hjärtfrekvens och vätskebalans noggrant kontrolleras. Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med hypertoni eller hjärtsjukdom.

Patienter med septisk chock och låg hjärtminutvolym bör ej behandlas med terlipressin.

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 iaktas 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-intervallet, elektrolytavvikelser (hypokalemi, hypomagnesemi) eller samtidig användning av läkemedel med effekt på QT-förlängningen. Därför bör största försiktighet iaktas vid användning av terlipressin hos patienter med en historik av QT-intervallförlängning, elektrolytavvikelser eller samtidig medicinerings som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 1,33 mmol (30,7 mg) natrium per ampull, motsvarande 1,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrik population och äldre patienter

Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av barn och äldre, eftersom erfarenheten av behandling av dessa grupper är begränsad. Inga data finns tillgängliga med avseende på doseringsrekommendationer för dessa patientgrupper.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Terlipressin ökar den hypotensiva effekten av icke-selektiva betablockare i vena porta.

Hjärtfrekvensen och -minutvolymen kan minska när läkemedel med pulssänkande effekt (t ex propofol och sufentanil) används samtidigt som Glypressin.

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 iaktas vid användning av terlipressin hos patienter som samtidigt använder läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, 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 är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3 och 5.3). Terlipressin har visats inducera livmodersammandragningar och ökat intrauterint tryck i tidig graviditet. Det kan också minska genomblödningen i livmodern. Terlipressin kan ha skadliga effekter på graviditet och foster.

Spontanabort och fostermissbildningar har visats i studier som genomförts på 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 buksmärta, illamående, diarré, blekhet, kräkningar och bradykardi.

Biverkningstabell

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	Förmaks flimmer, 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				Livmodersammandragningar
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 till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den rekommenderade dosen (2 mg (17 ml)/4 timmar) ska inte överskridas eftersom risken för allvarliga cirkulatoriska biverkningar är dosberoende.

Förhöjt blodtryck hos patienter med känd hypertoni kan kontrolleras under behandlingen med Glypressin genom att ge 150 mikrogram klonidin intravenöst.

Vid behandlingskrävande bradykardi bör atropin ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vasopressin och analoger, ATC-kod: H01BA04

Terlipressin har initialt en egen effekt, men övergår vid enzymatisk klyvning till lysin-vasopressin som medför aktiviteten.

Doser på 1 mg (8,5 ml) och 2 mg (17 ml) är effektiva för att minska portatrycket och leder till tydlig vasokonstriktion.

En sänkning av portatrycket och blodflödet i azygos är dosberoende. Effekten av den låga dosen minskar efter tre timmar, medan en dos på 2 mg (17 ml) ger en effektiv verkan för hela behandlingsperioden (4 timmar).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken av Glypressin är bifasisk. Halveringstiden under elimineringsfasen är cirka 40 minuter, metabolisk clearance cirka 9 ml/kg/min och distributionsvolymen cirka 0,5 l/kg.

Den mätbara koncentrationen av lysin-vasopressin i plasma uppnås inom cirka 30 minuter och når den maximala koncentrationen 60 till 120 minuter efter administreringen av Glypressin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på mus och råtta har visat att värdet på LD₅₀ för terlipressin är 100 till 150 mg/kg vid intravenös administrering. Fyra veckors studier, som utförts med doser på 2 x 0,2 mg/kg/dag respektive 2 x 0,8 mg/kg/dag terlipressin hos råtta och hund, visade att terlipressin ger effekter som kan hänföras till dess farmakologiska egenskaper, särskilt terlipressins vasokonstriktiva verkan.

Inga mutagena effekter har observerats med använda testmetoder.

Inga karcinogenicitetsstudier med terlipressin har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Ättiksyra
Natriumacetat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar glasampull
Förpackningsstorlek: 5 x 8,5 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Den klara injektionslösningen skall endast ges som intravenös injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Lääkkeet Oy
PB 23
02241 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23433

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25.1.2008 / 11.3.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.06.2024