

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

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 administreringssätt

Dosering

Vuxna

Initialt ges en intravenös injektion om 2 mg Glypressin injektionsvätska, lösning, 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 data tillgängliga med avseende på doseringsrekommendationer hos äldre.

Barn

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

Administreringssätt

Intravenös injektion

4.3 Kontraindikationer

Kontraindicerat under graviditet.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen 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.

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 iakttas vid användning av terlipressin hos patienter med en historik av QT-intervallförlängning, elektrolytavvikelser eller samtidig medicinering som kan förlänga QT-intervallet (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-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 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. Vid beslut om fortsatt eller avbruten behandling kontra fortsatt eller avbruten amning bör fördelarna med amning för barnet vägas mot fördelarna 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

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska studier (frekvens 1-10%) är blekhet, ökat blodtryck, buksmärtor, illamående, diarré och huvudvärk.

Glypressins antidiuretiska effekt kan orsaka hyponatremi om inte vätskebalansen kontrolleras.

Tabell över biverkningar

MedDRA organsystemklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$), $< 1/1000$
Metabolism och nutrition		Hyponatremi	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Hjärtat	Bradykardi	Förmaksflimmer Ventrikulära extrasystoler Takykardi Bröstsmärta Myokardinfarkt Torsades de pointes Hjärtsvikt	
Blodkär	Vasokonstriktion Perifer ishemi Blekhet Hypertoni	cyanos Värmevallningar	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Andnöd Andningsinsufficie ns Lungödem	Dyspné
Magtarmkanalen	Buksmärtor	Illamående	

MedDRA organsystemklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$), $< 1/1000$
	Diarré	Kräkningar Intestinal ischemi	
Hud och subkutan vävnad		Hudnekros	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod		Livmodersam-mandragningar	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Minskat blodflöde genom livmodern	
Allmänna symtom		Nekros vid injektionsstället	

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 H01B A04.

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

Gängse studier med avseende på säkerhetsfarmakologi, 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 gompalt.

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 får 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 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

44516

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2010-11-04

Förnyat godkännande: 2015-01-06

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-10