

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GLYPRESSIN 1 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kuiva-aineampulli sisältää 1 mg terlipressiiniasettaattia, vastaten 0,86 mg terlipressiiniä. Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen konsentraatio on 0,2 mg terlipressiiniasettaattia/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: Valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

Liuotin: Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vuotavat ruokatorven laskimolaajentumat.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Aluksi annetaan 2 mg terlipressiiniasettaattia injektiona laskimoon joka 4. tunti. Hoitoa jatketaan keskeytyksittä, 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 injektiona laskimoon joka 4. tunti potilailla, joiden paino on < 50 kg tai jos haittavaikutuksia ilmaantuu.

Antotapa

Annetaan injektiona laskimoon käyttöönvalmistuksen jälkeen. 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 injektiokohdassa 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.

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).

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

Glypressiniä 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. Glypressinillä 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 kohdistuvaa riskiä ei voida kuitenkaan poissulkea. Päätös jatkaa/keskeyttää imetys tai jatkaa/keskeyttää terlipressiinihoito on tehtävä huomioiden lapsen rintaruokinnasta saama hyöty sekä potilaan terlipressiinihoidosta saama hyöty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Glypressin-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty tutkimuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Glypressinin suositusannoksen aiheuttamat tavallisimmat haittavaikutukset aiheutuvat vasokonstriktiosta, joka on yksi Glypressinin toivotuista vaikutuksista.

MedDRA termin mukainen luokitus	<u>Yleinen</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Melko harvinainen</u> ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	<u>Harvinainen</u> ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyponatremia, jos nestetasapainoa ei seurata	
Hermosto	Päänsärky		
Sydän	Bradykardia	Eteisvärinä, kammiolisälyönnit, takykardia, rintakipu, sydäninfarkti, lisääntyneen nestetilavuuden aiheuttama keuhkopöhö, kääntyvien kärkien takykardia, sydämen vajaatoiminta	
Verisuonisto	Perifeerinen vasokonstriktio, perifeerinen iskemia, kasvojen kalpeus, hypertensio	Suoliston iskemia, perifeerinen syanoosi, kuumat aallot	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengitysvaikeudet, hengitysvaje	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Ohimenevät vatsan kouristukset, ohimenevä ripuli	Ohimenevä pahoinvointi, ohimenevä oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihonekroosi	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat		Kohdun hypertoninen supistushäiriö, kohdun iskemia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injektiokohdan nekroosi	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon 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/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 entsymaattisen pilkkoutumisen kautta lysiinivasopressiiniksi, joka on varsinainen vaikuttava aine.

Molemmat annokset 1 mg ja 2 mg, 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 annoksella aikaansaadaan tehokas vaikutus koko hoitoajaksi (4 tuntia). Kliinisissä tutkimuksissa ei ole verrattu 1 ja 2 mg annosten tehoa.

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.

Terlipressiinillä ei havaittu mutageenisia vaikutuksia käytetyillä testimenetelmillä.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine: mannitoli (E 421) ja suolahappo.

Liuotin: natriumkloridi, suolahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytetään huoneenlämmössä (+ 15 - +25 °C) suojassa valolta.

Valmis injektiolius käytetään välittömästi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiokuiva-aine on 6 ml:n lasisessa injektiopullossa, jossa on korkkina kumitulppa ja vihreänhopeanvärinen napsautuskorkki. Liuotin on pakattu 5 ml:n lasiampulliin.

Pakkauskoot: 1 x (I+II), 5 x (I+II).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektioneste valmistetaan injisoimalla steriili liuotin injektiokuiva-ainetta sisältävään pulloon.

Kirkas injektioneste annetaan ainoastaan injektiona laskimoon.

Valmis injektiolius käytetään välittömästi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy

PL 23

02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12305

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.3.1997 / 11.4.2002 / 1.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.7.2020

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.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver till injektionsvätska: Vitt, frystorkat pulver.

Spädningsvätska: Klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Blödande esofagusvaricer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Initialt ges en intravenös injektion av 2 mg terlipressinacetat var fjärde timme. Behandlingen ska fortgå utan avbrott tills blödningen 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 intravenöst var fjärde timme till patienter med en kroppsvikt <50 kg eller om patienten får biverkningar.

Administreringsätt

Injiceras intravenöst omedelbart efter beredningen. 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.

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 medicinering som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk 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 genombloodningen i livmodern. Glypressin 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. Vid beslut om fortsatt eller avbruten amning kontra fortsatt eller avbruten behandling med terlipressin 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 biverkningarna efter den rekommenderade dosen av Glypressin är förorsakade av vasokonstriktion som är en av de önskade effekterna vid behandlingen med Glypressin.

MedDRA- organsystemklass	<u>Vanliga (≥1/100, <1/10)</u>	<u>Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)</u>	<u>Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)</u>
Metabolism och		Hyponatremi om	

nutrition		vätskebalans inte monitoreras	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Hjärtat	Bradykardi	Förmaksflimmer, ventrikulärt extrasystole, takykardi, bröstsmärta, myokardinfarkt, lungödem på grund av vätske-överbelastning, torsades de pointes, hjärtsvikt	
Blodkärl	Perifer vasokonstriktion, perifer ischemi, blekhet, hypertoni	Intestinal ischemi, perifer cyanos, värmevallningar	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Andnöd, andningsinsufficiens	Dyspné
Magtarmkanalen	Övergående kramp i buken, övergående diarré	Övergående illamående, övergående kräkning	
Hud och subkutan vävnad		Hudnekros	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod		Livmoderssammanslagningar, minskat blodflöde genom livmodern	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den rekommenderade dosen (2 mg/4 timme) skall 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 och 2 mg 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 ger en effektiv verkan för hela behandlingsperioden (4 timmar). Effekten av 1 mg och 2 mg terlipressin har inte jämförts i kliniska studier.

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 råttor 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 råttor och hund, visade att terlipressin ger effekter som kan hänföras till dess farmakologiska egenskaper, särskilt terlipressins vasokonstruktiva verkan.

Inga mutagena effekter har observerats med använda testmetoder.

Inga karcinogenicitetsstudier med terlipressin har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver till injektionsvätska: mannitol (E 421) och saltsyra.

Spädningsvätska: natriumklorid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15°C – 25 °C). Ljuskänsligt.
Beredd lösning ska användas omedelbart.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulvret i injektionsflaskan av glas (6 ml) med gummipropp och grön-silver ”flip-off”-lock.
Spädningsvätskan är förpackad i ampullen av glas (5 ml).

Förpackningsstorlek: 1 x (I+II), 5 x (I+II)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Beredning av injektionsvätskan sker genom att den sterila spädningsvätskan injiceras i injektionsflaskan med frystorkat pulver.

Den klara injektionslösningen ska ges endast intravenöst.

Den färdigberedda injektionslösningen ska omedelbart användas.

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

12305

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10.3.1997 / 11.4.2002 / 1.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.7.2020