

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GLYPRESSIN 1 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Injectieflacon met poeder: de werkzame stof is terlipressineacetaat (INN). Dit is aanwezig in de vorm van terlipressineacetaat (1 mg) overeenkomend met 0,86 mg terlipressine vrije base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of oplossing voor infusie, na reconstitutie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Terlipressine is geïndiceerd bij de behandeling van bloedende oesofagusvarices.

4.2 Dosering en wijze van toediening

GLYPRESSIN wordt onder aseptische omstandigheden gereconstitueerd in de steriele fysiologische zoutoplossing (5 ml). Zo wordt een terlipressineoplossing aan 0,2 mg/ml verkregen.

De aanvangsdosering bedraagt 2 mg terlipressine, als intraveneuze bolusinjectie, gevolgd door injecties van 2 mg om de 4 uur. De behandeling wordt voortgezet tot de bloeding onder controle is gedurende 24 opeenvolgende uur of tot een maximale periode van 48 uur.

Na de initiële injectie kunnen de hierop volgende injecties voor patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg of als de bijwerkingen dit vereisen, verlaagd worden tot 1 mg.

GLYPRESSIN kan ook worden toegediend via een infuus aan 20 µg/kg lichaamsgewicht gedurende 20 – 30 minuten. De berekende dosis wordt verdund in 100 ml isotonische natriumchlorideoplossing.

Een hogere dosering, beschreven als gaande tot 100 µg/kg lichaamsgewicht, levert geen klinisch nut op, maar kan enkel de ernst verhogen van de bijwerkingen die optreden bij een dosering boven de 50 µg/kg lichaamsgewicht.

De duur van de behandeling blijkt belangrijker te zijn dan de dosering. De maximale dagdosering bedraagt 6 x 20 µg per kg lichaamsgewicht. Bloeddruk- en ECG-controle zijn noodzakelijk.

GLYPRESSIN kan zowel als monotherapie als samen met een oesofagale sonde, type Linton of Sengstaken-Blakemore, aangewend worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere voorzorg is vereist in volgende gevallen: bronchiaal astma, arteriële hypertensie, gevorderde arteriosclerose, coronaire insufficiëntie, hartritmestoornissen en epileptiforme spasmen.

Controle van bloeddruk, hartslag en vochtbalans is steeds noodzakelijk.

Er moet rekening mee gehouden worden dat het effect van GLYPRESSIN een zekere tijd aanhoudt.

Terlipressine werkt niet bij arteriële bloedingen.

Wanneer geen effect optreedt of als de bloeding verergert, kan een chirurgische interventie wenselijk zijn.

Een verlaging van de hartfrequentie en de cardiale output, veroorzaakt door de behandeling, kan toegeschreven worden aan reflexogene inhibitie van de hartactiviteit vanuit de nervus vagus, als gevolg van een verhoogde bloeddruk.

Bij patiënten met een uit de anamnese bekende arteriële hypertensie of bekende hartaandoening is voorzichtigheid geboden. Om de bloeddruk onder controle te houden bij deze patiënten, is gebruikgemaakt van 150 µg clonidine, intraveneus toegediend. Bij pulmonale problematiek, zoals bij bronchiaal astma, kan beademing noodzakelijk zijn.

Tijdens de behandeling met terlipressine kan geringe waterretentie optreden. Als vochtverlies door de bloeding tot stilstand is gebracht, kan de vochtbalans in evenwicht worden gehouden op basis van diurese of serumosmolaliteit. Aangezien GLYPRESSIN een zwakke antidiuretische activiteit uitoefent, is voorzichtigheid geboden bij renale insufficiëntie in een terminaal stadium.

Bij aanleg tot spasmen van cerebrale oorsprong en bij patiënten met coronaire sclerose moet de dosering nauwlettend bepaald worden.

Om lokale necrose te vermijden, mag uitsluitend intraveneus worden toegediend.

Torsade de pointes

Tijdens klinisch onderzoek en postmarketingervaring zijn verschillende gevallen gemeld van verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmieën waaronder torsade de pointes (zie rubriek 4.8). In de meeste gevallen vertoonden de patiënten predisponerende factoren zoals basale verlenging van het QT-interval, verstoringen van de elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie) of het gebruik van geneesmiddelen met een gelijktijdig effect op de QT-verlenging. Daarom is uiterste voorzichtigheid geboden wanneer terlipressine gebruikt wordt bij patiënten met een voorgeschiedenis van een verlengd QT-interval, verstoringen van de elektrolytenbalans of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5).

Aangezien er weinig ervaring is met de toediening bij kinderen en ouderen, is voorzichtigheid geboden bij deze patiëntengroepen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een dosisaanpassing bij deze patiëntengroepen.

Voorzichtigheid is geboden betreffende de dosering bij de behandeling van patiënten met septische shock. Wanneer deze gepaard gaat met een lage cardiale output (< 5 l/minuut), is behandeling met terlipressine niet aangewezen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het hypotensieve effect van niet-selectieve β -blokkers ter hoogte van de vena porta wordt door terlipressine verhoogd.

Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze bradycardie induceren (bijv. propofol, sufentanil), kan leiden tot een verlaging van de hartfrequentie en de cardiale output. Deze effecten kunnen worden toegeschreven aan reflexogene inhibitie van de hartactiviteit vanuit de nervus vagus, als gevolg van de verhoogde bloeddruk.

Terlipressine kan torsade de pointes veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8). Daarom is uiterste voorzichtigheid geboden wanneer terlipressine gebruikt wordt bij patiënten die op hetzelfde moment geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen, zoals anti-aritmica klasse IA en klasse III, erythromycine, bepaalde antihistaminica en tricyclische antidepressiva, of geneesmiddelen die hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (zoals sommige diuretica).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gebaseerd op de ervaring bij de mens zou GLYPRESSIN vermoedelijk reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit kunnen veroorzaken wanneer het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Er is aangetoond dat GLYPRESSIN uteriene contracties en een verhoogde intra-uteriene druk veroorzaakt tijdens de vroege zwangerschap en dat het de uteriene doorbloeding kan verminderen. Studies bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

GLYPRESSIN mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met terlipressine vereist.

Borstvoeding

Het is onbekend of terlipressine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De uitscheiding van terlipressine in melk is niet onderzocht bij dieren. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Bij het nemen van een beslissing over het voortzetten/stopzetten van borstvoeding of het voortzetten/stopzetten van de behandeling met terlipressine moet er rekening worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van een terlipressinebehandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Een studie bij mannelijke ratten suggereerde een effect van terlipressine op de mannelijke fertiliteit.

Vruchtbaarheid bij de vrouw werd niet onderzocht in niet-klinische studies.

Gegevens over de invloed op de mannelijke en vrouwelijke fertiliteit bij de mens zijn niet beschikbaar.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Omwille van een mogelijke ontwikkelingstoxiciteit bij het gebruik van GLYPRESSIN tijdens de zwangerschap moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd na de behandeling met GLYPRESSIN 1 dag een doeltreffende anticonceptie gebruiken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing gezien de medische toestand van de patiënt.

Er werden geen studies uitgevoerd over de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Toegediend bij oesofagusbloedingen van variceuze oorsprong aan een dosis gelijk aan of hoger dan 1 mg i.v., kan het product de volgende reacties bevorderen:

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hyponatriëmie als de vochtbalans niet wordt gecontroleerd	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn		
Hartaandoeningen	bradycardie	atriumfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, tachycardie, pijn in de borst, myocardinfarct, vochtophoping met pulmonair oedeem, torsade de pointes,	

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000)
		hartfalen	
Bloedvataandoeningen	perifere vasoconstrictie, perifere ischemie, bleekheid van het aangezicht, hypertensie	intestinale ischemie, perifere cyanose, warmteopwellingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		respiratory distress, respiratoir falen	dyspneu
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	voorbijgaande abdominale krampen, voorbijgaande diarree	voorbijgaande nausea, voorbijgaand braken	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		huidnecrose	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium		uteriene contracties, uteriene ischemie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		necrose ter hoogte van de injectieplaats	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie

Eurostation II Victor Hortaplein 40/40 B-1060 Brussel	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou
---	---------------------------------------

Website: www.fagg.be – e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De aanbevolen dosis voor de specifieke patiëntengroep mag niet overschreden worden aangezien het risico op ernstige circulatoire bijwerkingen dosisafhankelijk is.

Bij overdosering kunnen de volgende symptomen waargenomen worden: pijn, bloeddrukstijging en bradycardie. Bij overdosering valt dialyse te overwegen.

Om de bloeddruk onder controle te houden, kan clonidine, 150 µg i.v. toegediend worden.

Ernstige bradycardie kan behandeld worden met atropine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: neurohypofysehormonen (vasopressine en analogen).

ATC-code: H01BA04.

GLYPRESSIN bevat een hormonogene substantie, terlipressine (N- α -triglycyl-8-lysine-vasopressine of TGLVP), behorende tot de groep der neurohypofysehormonen.

Terlipressine heeft aanvankelijk een effect op zichzelf, maar door enzymatische splitsing tot lysinevasopressine (lypressine of LVP) bewerkstelligt het een contractie van de kleine gastro-intestinale en uteriene bloedvaten en werkt het in op de gladde musculatuur van de gastro-intestinale tractus. Het versterkt er de tonus en bevordert de darmperistaltiek. In het poortadersysteem wordt een bloeddruk daling waargenomen door de verminderde arteriële bloedaanvoer.

Doses van 1 en 2 mg verminderen effectief de portale veneuze druk en veroorzaken uitgesproken vasoconstrictie. De verlaging van de portale druk en azygos doorbloeding is dosisafhankelijk. Het effect van de lage dosis is afgenomen na 3 uur, terwijl hemodynamische gegevens aantonen dat 2 mg efficiënter is dan 1 mg aangezien de hogere dosis een betrouwbaar effect heeft in de loop van de behandelingsperiode (4 uur). Bij de gewone dosering houdt de hemodynamische werking van GLYPRESSIN 8 uur aan. In vergelijking hiermee werkt een equivalente dosis lysinevasopressine of argininevasopressine slechts enkele minuten.

In tegenstelling tot vasopressine veroorzaakt het product geen ACTH-afgifte, heeft het vrijwel geen invloed op de fibrinolyse en bezit het een geringe antidiuretische activiteit.

GLYPRESSIN brengt geen wijzigingen in het ECG teweeg en geeft geen aritmieën.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De drie glycyresten van de biologisch inactieve vorm van TGLVP worden enzymatisch afgesplitst in de nieren. Zo komt zeer geleidelijk en in lage hoeveelheden de biologisch actieve vorm LVP vrij. Een maximum in de lysinevasopressineconcentratie wordt 60 – 120 minuten na injectie van terlipressine waargenomen. Een injectie van TGLVP geeft een continue vrijstelling van LVP, die verscheidene uren aanhoudt. Dit resulteert in een farmacologische werking op de gladde musculatuur die 2 tot 10 uur aanhoudt, terwijl eenzelfde dosis lysinevasopressine slechts 20 minuten werkzaam is.

Gegevens over placentapassage of penetratie in de liquor zijn niet gerapporteerd. De plasmahalfwaardetijd van terlipressine bedraagt 40 minuten. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens tonen geen bijzondere risico's voor de mens gebaseerd op conventionele studies van enkelvoudige en herhaalde dosistoxiciteit, en genotoxiciteit.

Een embryofoetale studie bij ratten toonde geen nadelige gevolgen van terlipressine. Bij konijnen deden zich echter abortussen voor, waarschijnlijk gerelateerd aan maternale toxiciteit, en er waren anomalieën in de ossificatie bij een klein aantal foetussen en een enkel geïsoleerd geval van gespleten gehemelte.

Een mannelijke fertiliteitsstudie bij ratten toonde geen effecten op de paringsprestaties aan, maar in de behandelde groepen werd een lagere zwangerschapsgraad en een kleinere worpgrootte waargenomen, waardoor verondersteld kan worden dat terlipressine een effect heeft op de vruchtbaarheid.

Er werden geen carcinogeniteitsstudies met terlipressine verricht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon met poeder: mannitol 10 mg.

Ampul met 5 ml oplosmiddel: natriumchloride 45 mg – verdunde waterstofchloride – water voor injecties tot 5 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De verpakking vermeldt een houdbaarheidsdatum na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Het gereconstitueerde product is chemisch en fysisch stabiel gedurende 7 dagen bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product echter direct na bereiding worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijnen en condities voor toediening. Normaal is de termijn in dit laatste geval niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking bevattende 1 injectieflacon met poeder en 1 ampul met oplosmiddel.

Verpakking bevattende 5 injectieflacons met poeder en 5 ampullen met oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring N.V., Capucienenlaan 93C, B-9300 Aalst

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE150717

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

11/04/1990 -

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2020

11. AFLEVERINGSWIJZE

Geneesmiddel op medisch voorschrift.