

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glypressin 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per ampul met als inhoud 8,5 ml oplossing: 0,99 mg terlipressine-acetaat, overeenkomend met 0,85 mg terlipressine.

Per ml oplossing is terlipressine-acetaat overeenkomend met 0,1 mg terlipressine aanwezig.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze vloeistof met een pH van 3,5-4,5 en een osmolariteit van 303 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Terlipressine is bestemd voor de behandeling van bloedingen in de tractus digestivus als sprake is van een acute levensbedreigende situatie, waarbij een grote transfusiebehoefte bestaat. Het betreft hier in de eerste plaats bloedende oesophagusvarices. Het effect elders in de tractus digestivus is minder duidelijk.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Als aanvangsdosis wordt een intraveuze injectie van 1,7 mg terlipressine (2 ampullen) gegeven iedere 4 uur. De behandeling moet gedurende 24 uur worden voortgezet nadat de bloeding onder controle is, maar tot maximaal 48 uur. Na de startdosis, kan de dosis aangepast worden tot 0,85 mg (1 ampul) i.v. iedere 4 uur bij patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 50 kg of wanneer er bijwerkingen optreden. Het injecteren dient langzaam te geschieden, minimaal over een periode van 1 minuut.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor terlipressine of voor één van de hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens de behandeling moeten bloeddruk, hartslag en vochtbalans gecontroleerd worden. Om lokale necrose op de injectieplaats te voorkomen dient de injectie intraveneus gegeven te worden. Er is bijzondere aandacht vereist bij de behandeling van patiënten met astma bronchiale, epileptiforme krampen, hypertensie, arteriosclerose bij oudere patiënten en chronische nierziekte met verhoogde serumcreatinine en patiënten die bekend zijn met een hartaandoening. Men dient hierbij wel te bedenken, dat het effect van Glypressin langere tijd aanhoudt. Bij pulmonale problematiek kan beademing noodzakelijk zijn. Tijdens de behandeling met terlipressine kan geringe waterretentie optreden. Indien vochtverlies door bloeding tot stilstand is gebracht kan de vochtbalans in evenwicht worden gehouden op geleide van diurese of serumosmolaliteit. Bij patiënten met septische shock met een lage cardiale output moet terlipressine niet gebruikt worden.

Glypressin mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met terlipressine noodzakelijk maakt.

Kinderen en ouderen: speciale voorzorg moet in acht worden genomen bij de behandeling van kinderen en ouderen. De ervaring bij deze groepen is beperkt.

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot doseeradviezen bij deze speciale patiënt categorieën.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloeddrukverlagende effect van non-selectieve beta-blokkers op de poortader wordt versterkt door terlipressine. Gelijktijdige inname met geneesmiddelen die aanleiding geven tot bradycardie (bv. propofol, sufentanil) kan de hartslag en de cardiale output verlagen. Deze effecten worden veroorzaakt doordat er een reflexmatige remming van cardiale activiteit optreedt via de nervus vagus als gevolg van de verhoogde bloeddruk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Glypressin mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met terlipressine noodzakelijk maakt (zie ook rubriek 4.4 en 5.3).

Terlipressine kan uterus contracties veroorzaken en verhoogde intra-uteriene druk in de vroege zwangerschap en kan de doorbloeding van de uterus verlagen. Terlipressine kan schadelijke effecten hebben op de zwangerschap en de foetus.

Bij konijnen die behandeld werden met terlipressine zijn spontane abortus en misvormingen geconstateerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of terlipressine terecht komt in moedermelk. Excretie van terlipressine in moedermelk is niet onderzocht bij dieren. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Bij de beslissing om het borst voeden voort te zetten of te staken of de therapie met terlipressine voort te zetten of te staken moet het voordeel van borstvoeding voor het kind en het belang van de terlipressine behandeling voor de patiënte worden afgewogen. *Vruchtbaarheid*

Gegevens over vruchtbaarheid duiden niet op bijzonderheden

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

Er zijn geen gegevens over de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Orgaansysteem	Vaak (>1/100, < 1/10)	Soms (>1/1000, < 1/100)	Zelden (>1/10 000, < 1/1000)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriemie indien de vochtbalans niet gecontroleerd wordt			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn				
Hartaandoeningen	Bradycardie	Atrium fibrilleren, Ventriculaire extrasystolen, tachycardie, pijn op de borst, myocardinfarct, teveel			

		vocht met pulmonair oedeem, torsade de pointes, hartfalen			
Bloedvataandoeningen	Perifere vasoconstrictie, perifere ischemie, bleekheid van het gezicht, hypertensie	Intestinale ischaemie, perifere cyanose, opvliegers			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Ademnood, respiratoir falen	dyspnoea		
Maagdarmstelselaandoeningen	Voorbijgaande buikkrampen, voorbijgaande diarree	Voorbijgaande misselijkheid, voorbijgaand braken			
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huidnecrose			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Baarmoedercontractie, verminderde bloeddorstrooming baarmoeder			
Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening		Necrose op 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De aanbevolen dosering (1,7 mg terlipressine /4 uur) dient niet overschreden te worden aangezien het risico op ernstige circulatoire bijwerkingen dosisafhankelijk is. Bij overdosering valt dialyse te overwegen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hormonen van de hypofyseachterkwab, ATC-code: H 01 BA 04

Terlipressine is een synthetisch structuuranaloog van het natuurlijke hypofyse achterkwabhormoon argininevasopressine. Op de 8-plaats is arginine vervangen door lysine en aan het N-uiteinde zijn drie glycine-groepen gekoppeld.

Terlipressine is een hormonogeen dat zelf weinig activiteit bezit. Na injectie wordt in het lichaam enzymatisch de triglycylgroep verwijderd waardoor de werkzame metaboliet lysinevasopressine ontstaat. Vasoconstrictie wordt bewerkstelligd met name in de tractus digestivus en de uterus. In het poortadersysteem treedt bloeddrukdaling op. De werking duurt 2 - 8 uur. Terlipressine veroorzaakt geen ACTH afgifte, heeft vrijwel geen fibrinolytische respons tot gevolg en bezit een geringe anti-diuretische activiteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie:

Het fictief verdelingsvolume bedraagt ongeveer 0,5 l/kg lichaamsgewicht.

Eliminatie:

De plasmahalfwaardetijd bedraagt 24 minuten. De eliminatie kan beschreven worden met het zgn. twee-compartimenten model. Tijdens de distributiefase bedraagt de halfwaardetijd ca. 9 minuten, tijdens de eliminatiefase is deze ca. 51 minuten. De totale klaring is ongeveer 7 ml/kg min. Minder dan 1% van het toegediende terlipressine verschijnt onveranderd in de urine.

Biotransformatie:

Door aminopeptidases wordt terlipressine omgezet in lysinevasopressine. Een maximum in de lysinevasopressine-spiegel wordt waargenomen 60-120 minuten na injectie van terlipressine. Aangrijpingsplaatsen voor de verdere afbraak zijn de 7-8 en de 8-9 verbindingen. Daarnaast zijn de disulfide-verbinding en de 1-2 positie de plaatsen waar peptidases in met name nieren, hersenen, lever en uterus op aangrijpen.

Placentapassage:

Gegevens over placentapassage zijn niet gerapporteerd. Zie "Gebruik bij zwangerschap".

Penetratie in liquor:

Gegevens over terlipressine zijn niet gerapporteerd. Analoge verbindingen blijken niet in de liquor door te dringen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Pre-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van enkelvoudige en herhaalde doses toxiciteit en genotoxiciteit. Bij doseringen die van toepassing zijn voor de mens waren de enige effecten die gezien werden bij dieren, die effecten die toegeschreven kunnen worden aan de farmacologische activiteit van terlipressine. Er zijn geen farmacokinetische data beschikbaar bij dieren om de plasmaspiegels waarop deze effecten zich voordoen te vergelijken bij de mens, maar aangezien de toedieningsweg intraveneus was, is een substantieel systemische blootstelling te verwachten voor de dierstudies.

Een embryofetale studie in ratten toonde geen neveneffecten aan van terlipressine, maar bij konijnen traden aborties op die waarschijnlijk gerelateerd waren aan maternale toxiciteit en er werden ossificatie-afwijkingen gezien in een klein aantal foetussen en een geïsoleerd geval van een gespleten gehemelte.

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met terlipressine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Azijnzuur (E260)
Natriumacetaat
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Één doos bevat 5 heldere, glazen ampullen van 8,5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Ferring BV
Polarisavenue 130
2132 JX HOOFDORP
Tel: 023 5680300

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

RVG 35309

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

19 december 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.6 en 4.8: 23 juni 2014