Varipress

Terlipressin Acetate

COMPOSITION

VARIPRESS Injection: Each vial contains Terlipressin Acetate INN 1 mg / 8.5 mL

PHARMACOLOGICAL INFORMATION

Therapeutic Class: Vasoactive Drug

Pharmacodynamics

Terlipressin acts as a pro-drug and is converted via enzymatic cleavage of its three glycyl residues to the biologically active lysine vasopressin.

Terlipressin, an analogue of vasopressin, acts on three different receptors, vasopressin receptor V1a (which initiates vasoconstriction, liver gluconeogenesis, platelet aggregation and release of factor VIII), vasopressin receptor V1b (which mediates corticotrophin secretion from the pituitary) and vasopressin receptor V2 which controls free water reabsorption in the renal medullar. The binding of Terlipressin to the V2 receptor activates adenylate cyclase which causes the release of aquaporin 2 channels into the cells lining the renal medullar duct. This allows water to be reabsorbed down an osmotic gradient so the urine is more concentrated.

Pharmacokinetics

Absorption: Not applicable as Terlipressin Acetate solution for injection administered as IV.

Distribution: In healthy volunteers, Terlipressin was rapidly distributed in a volume approximating the extracellular fluid volume (volume of distribution, V_d~0.7 L/kg), with a distribution half life of ~8 minutes.

Metabolism: Terlipressin is metabolised via enzymatic cleavage of its three glycine residues by endothelial peptidases into LVP, its biologically active component. Terlipressin plasma concentrations decline bi exponentially following IV administration, with an elimination half life of approximately 1 h and plasma clearance of approximately 9mL/kg/min. Measurable concentrations of vasopressin appear in the plasma from about 30 minutes post dose, peaking at 1-2 h post dose.

Elimination: Active metabolite of Terlipression (LVP) has an elimination half life of 6 minutes. Exogenous vasopressin (8-arginine vasopressin) is not protein bound and has a V_d of 0.14 L/kg. It is cleared by renal excretion (65%) and metabolism by tissue peptidases (35%), resulting in an elimination half life of 24 minutes.

INDICATION

Terlipressin Acetate is indicated for the treatment of -

- Bleeding oesophageal varices
- Emergency treatment of type 1 hepatorenal syndrome

DOSAGE and ADMINISTRATION

Recommended Dosage

Bleeding oesophageal varices

Initially an IV injection of 1.7 mg Terlipressin (2 mg Terlipressin acetate) is given every 4 h. After the initial dose, the dose can also be adjusted to 0.85 mg (1 mg Terlipressin acetate) IV every 4 h in patients with body weight <50 kg or if adverse effects occur. The treatment should not continue for more than 48 h in total.

In type 1 hepatorenal syndrome

3 to 4 mg every 24 hours as 3 or 4 administrations: In the absence of any reduction of the serum creatinine after 3 days of treatment, cessation of Terlipressin Acetate treatment is advised. In other cases, Terlipressin Acetate treatment is to be pursued until the obtaining either of a serum creatinine less than 130 µmol/litre or of a drop of at least 30% in the serum creatinine with respect to the value measured at the time of diagnosis of hepatorenal syndrome. The standard average duration of treatment is 10 days.

Paediatric population:

There is no relevant use of Terlipressin Acetate in paediatric population.

CONTRAINDICATIONS

Pregnancy (Category D)

Hypersensitivity to Terlipressin or any other excipients of the product.

Patients with unstable angina or recent acute myocardial infarction

WARNING & PRECAUTIONS

Use in Specific Populations

Cardiovascular Effects

Terlipressin should only be used with caution and under strict monitoring of the patients in the following cases:

- Uncontrolled hypertension
- Cerebral or peripheral vascular diseases
- Cardiac arrhythmias
- Coronary artery disease or previous myocardial infarction

Terlipressin should not be used in patients with unstable angina or recent acute myocardial infarction.

During post-marketing experience, cases of QT interval prolongation and ventricular arrhythmias including "Torsade de pointes" have been reported. In most cases, patients had predisposing factors such as basal prolongation of the QT interval, electrolyte abnormalities (hypokalemia, hypomagnesemia) or medications with concomitant effect on QT prolongation. Therefore, extreme caution should be exercised in the use of Terlipressin in patients with a history of QT interval prolongation, electrolytic anormalities, concomitant medications that can prolong the QT interval, such as class IA and III antiarrhythmics, erythromycin, certain antihistamines and tricyclic antidepressants or medications that can cause hypokalaemia or hypomagnesemia (e.g. some diuretics)

Ischaemic Events

To avoid local necrosis the injection must be administered intravenously.

During post-marketing experience several cases of cutaneous ischemia and necrosis unrelated to the injection site have been reported. Patients with peripheral venous hypertension or morbid obesity seem to have a greater tendency to this reaction. Therefore, extreme caution should be exercised when administering Terlipressin in these patients.

Respiratory Effects

Terlipressin may cause smooth muscle constriction and should be used with caution and under strict monitoring in patients with severe asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Laboratory Monitoring

During treatment with Terlipressin serum creatinine should be monitored at least daily as Terlipressin should be used with caution in patients with renal insufficiency.

Fluid balance and electrolytes should be monitored carefully as hyponatraemia, hypokalaemia, hypomagnesaemia and other electrolyte disturbances have been reported.

Because of limited experience, special precaution should be taken during treatment of children and elderly patients. No data are available regarding dosage recommendation in these special patient categories.

Renal Impairment

As data are limited Terlipressin should be used with caution and under strict monitoring of the patients in renal impairment.

Effects on Fertility

There are no human data on the effects of Terlipressin on male or female fertility. In a rat fertility study, mating of Terlipressin-treated males (3 weeks prior to mating at 1.8 and 3.6 mg/m2/day IV; ca. 25-50% of the Maximum Recommended Daily Human Dose) with untreated females had no effect on the number of matings and frequency of insemination but led to decreased litter size. In a separate study, testicular atrophy and disturbances of spermiogenesis were observed in male rats treated with Terlipressin for 3 weeks at 3.6 mg/m2/day IV. Based on animal studies, there is some risk of reduced fertility in persons taking Terlipressin.

Genotoxicity

Assays for gene mutation and chromosomal damage did not provide any evidence of a genotoxic potential for Terlipressin.

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been performed

ADVERSE EFFECTS

During therapy of bleeding oesophageal varices with Terlipressin Acetate 1 mg (1 mg i.v. and more), the following adverse events may occur:

- Due to the vasoconstriction effect, paleness of face and body and a slight blood pressure increase, which is more extreme in patients with high blood pressure, may occur.
- Seldom, arrhythmia, slowed-down heart beat and coronary insufficiency may occur.
- Occasionally, headache and, in single cases, local necrosis may occur.
- Due to its contracting effect, Terlipressin may increase the peristaltic motion which occasionally may lead to abdominal pain, nausea, diarrhoea and spontaneous evacuation.
- In single cases, contractions of the bronchial muscles may lead to dyspnoea.
- Convulsions of the uterine muscles as well as disturbed circulation of the myometrium and the endometrium may occur.
- Although Terlipressin has only 3% of the antidiuretic action of the native vasopressin, single cases of hyponatraemia and hypokalaemia may occur, especially in patients with already disturbed fluid balance.

USE IN PREGNANCY AND LACTATION

Use in Pregnancy (Category D)

Treatment with Terlipressin is contraindicated in pregnancy.

Terlipressin is known to cause uterine contractions and increased intrauterine pressure in early pregnancy and may decrease uterine blood flow in humans. Terlipressin may have harmful effects on the pregnancy and the fetus.

Spontaneous abortion and fetal malformations were observed in pregnant rabbits treated with Terlipressin throughout organogenesis at IV doses (based on body surface area) less than the maximum recommended human daily dose.

Use in Lactation

There are no human or animal data on the excretion of Terlipressin into milk or on the safety of Terlipressin in infants. Hence, Terlipressin should not be used in women who are breast-feeding.

Drug Interactions

Terlipressin increases the hypotensive effect of non-selective β-blockers on the portal vein. Concomitant treatment with drugs which are known to induce bradycardia (e.g. propofol, sufentanil) may lower the heart rate and cardiac output. These effects are due to reflexogenic inhibition of cardiac activity via the vagus nerve due to elevated blood pressure.

Overdosage

The recommended dose of 1.7 mg (equivalent to 2 mg Terlipressin acetate) every 4 hours should not be exceeded as the risk of severe circulatory adverse effects is dose-dependent

Storage

Store in a refrigerator (2°C -8°C), away from light. Keep out of the reach of children. Do not freeze.

Packaging

VARIPRESS Injection: Each commercial box containing one vial of 1mg / 8.5 mL solution for IV injection and one 10 mL disposable syringe.

Manufactured By
BEACON® Pharmaceuticals Limited
Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh

LF24801

ভেরিপ্রেস

টারলিপ্রেসিন এসিটেট

বর্ণনাঃ

ভেরিপ্রেস ইনজেকশনঃ প্রতিটি ভায়ালে আছে টারলিপ্রেসিন এসিটেট আইএনএন ১ মিগ্রা / ৮.৫ মিলি।

ফার্মাকোলজিক্যাল তথ্যাদিঃ

থেরাপিউটিক প্রকারভেদঃ ভেসো-এ্যাক্টিভ ড্রাগ।

শোষণঃ

টারলিপ্রেসিন ইনজেকশনের মাধ্যমে ১০০% শোষিত হয়।

বিতরণঃ

টারলিপ্রেসিন খুব দ্রুত বিতরণ হয় যার পরিমাপ প্রায় ৭০% এবং বিতরণ অর্ধায়ু প্রায় ০৮ মিনিট।

মেটাবলিজমঃ

টারলিপ্রেসিন এন্ডোমেলিয়াল পেপটাইজেড এনজাইম অনুঘটকের মাধ্যমে মেটাবোলাইড হয়।

নিঃসরণঃ

এ্যাক্টিভ মেটাবোলাইটের নিঃসরন অর্ধায়ু মাত্র ০৬ মিনিট।

ব্যবহার নির্দেশনাঃ

টারলিপ্রেসিন এসিটেট নিম্নলিখিত নির্দেশনায় নির্দেশিত-

- ওইসোভেগাল ভেরিসেস ব্লিডিং
- টাইপ ১ হেপাটোরেনাল সিনড্রোম

বিধি ও নির্দেশনাঃ

ওইসোভেগাল ভেরিসেস ব্লিডিংঃ

চিকিৎসায় ২ মিগ্রা টারলিপ্রেসিন অ্যাসিটেট (সমতুল্য ১.৭ মিগ্রা টারলিপ্রেসিন) আইভি পথে শুরু করতে হবে। এরপর প্রতি ০৪ ঘন্টা পর পর রক্ত বন্ধ না হওয়া পর্যন্ত ১ মিগ্রা টারলিপ্রেসিন এসিটেট (সমতুল্য ০.৮৫ টারলিপ্রেসিন) আইভি পথে দিয়ে যেতে হবে ৪৮ ঘন্টা পর্যন্ত।

টাইপ ১ হেপাটোরেনাল সিনড্রোমঃ

প্রতি ২৪ ঘন্টায় ৩ থেকে ৪ মিগ্রা টারলিপ্রেসিন এসিটেট নির্দেশিত। চিকিৎসা চলা অবস্থায় সিরাম ক্রিয়েটিনের পরিমাণ ৩ দিন পরেও না কমলে টারলিপ্রেসিন এসিটেট ব্যবহার বন্ধ করতে হবে অথবা সিরাম ক্রিয়েটিনের পরিমাণ প্রাথমিক অবস্থা থেকে ৩০% না কমা পযর্ন্ত চিকিৎসা চালাতে হবে। চিকিৎসার আদর্শ গড় সময়কাল ১০ দিন ।

শিশুঃ

শিশুদের ক্ষেত্রে কোন নির্দেশনা পাওয়া যায় নি।

বিপরীত প্রতিনির্দেশনাঃ

বিপরীত প্রতিনির্দেশনা পরিলক্ষিত হয় গর্ভবতী মহিলাদের ক্ষেত্রে (শ্রেণী-ডি) এবং অস্তিতিশলী বুকের ব্যাথার রোগীর ক্ষেত্রে। শিশুদের ক্ষেত্রে কোন ধরনের গবেষণা না থাকায় ব্যবহার যোগ্য নয়।

সতর্কতাঃ

টারলিপ্রেসিন এসিটেট ব্যবহারের সময় হৃদরোগী বুকে ব্যাথা, শ্বাস কষ্টের রোগী ও কিডনী রোগীদের ক্ষেত্রে সব সময় সতর্ক থাকতে হবে।

পার্শ্ব প্রতিক্রিয়া ঃ

টারলিপ্রেসিন এসিটেট ইনজেকশন ব্যবহারের ফলে মুখের চামড়া বিবর্ণ, রক্তচাপ বেড়ে যাওয়া, বুকে ব্যাথা অনুভূত, হৃদযন্ত্রের প্রদাহ বেড়ে যাওয়া ও অন্যান্য করোনারী ডিজিজ হতে পারে। এছাড়া মাঝে মাঝে মাথা ব্যাথা ও নেক্রেসিস হতে পারে।

গর্ভবতী মহিলাঃ

গর্ভবতী মহিলাদের ক্ষেত্রে বিপরীত প্রতিনির্দেশনা লক্ষ্য করা গেছে।

দুগ্ধদানকারী মহিলাঃ

দুগ্ধদানকারী মহিলাদের ক্ষেত্রে ব্যবহার সীমিত।

অন্যান্য ঔষুধের সাথে প্রতিক্রিয়াঃ

টারলিপ্রেসিসের সাথে বিটা ব্লকার এর সহযোগী ব্যবহার রোগের মাত্রা বাড়িয়ে দিতে পারে। এছাড়া টারলিপ্রেসিনের হার্টের রোগীর ক্ষেত্রে ব্যবহারের ক্ষেত্রে বিশেষ সতর্কতা প্রয়োজন।

অত্যাধিক মাত্রাঃ

ওইসোভেগাল ভেরিসেস ব্লিডিং এ প্রতি চার ঘন্টা অন্তর অন্তর ২ মিগ্রা এবং টাইপ ১ হেপাটোরেনাল সিনড্রোমে প্রতি ২৪ ঘন্টায় ৩-৪ মিগ্রা এর অধিক ব্যবহার নিষেধ করা হয়েছে।

কার্যপ্রক্রিয়াঃ

টারলিপ্রেসিন একটি প্রো-ড্রাগ হিসেবে কাজ করে। পরবর্তীতে এনজাইম অনুঘটকের মাধ্যমে ভেঙ্গে বায়োলজিকাল এক্টিভ লাইসিন ভেসোপ্রেসিন এ পরিণত হয়। পরবর্তীতে এটি বিভিন্ন ভেসোপ্রেসিন রিসেপ্টরের ওপর কাজ করে রক্তনালীর সংকোচন, লিভারের গ্লুকোনিওজেনেসিস, অনুচক্রিকা জমাট ও রক্ততঞ্চন প্রক্রিয়া সূচনা করে। এছাড়া এটি কিডনীর অতিরিক্ত পানি পুনঃশোষণ প্রক্রিয়া নিয়ন্ত্রণ করে।

সংরক্ষণঃ

আলো থেকে দূরে,রেফ্রিজারেটরে (২°সে. - ৮°সে.) তাপমাত্রায় রাখুন। শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন। ডিপ ফ্রিজে সংরক্ষণ করা থেকে বিরত থাকুন।

সরবরাহঃ

ভেরিপ্রেস ইনজেকশনঃ প্রতিটি বাণিজ্যিক মোড়কে আছে ১টি সলিউশন ফর আইভি ইনজেকশন এবং ১টি ১০ মিলি ডিসপোজিবল সিরিঞ্জ।

প্রস্তুতকারক
বীকন ফার্মাসিউটিক্যালস্ লিমিটেড
ভালুকা, ময়মনসিংহ, বাংলাদেশ