

1. Bezeichnung des Arzneimittels

GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff:

1 Ampulle mit 8,5 ml Lösung enthält Terlipressinacetat entsprechend 0,1 mg Terlipressin/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Ösophagusvarizenblutungen

Die Gabe von Terlipressin dient der Notfallversorgung bei einer akuten Blutung aus Ösophagusvarizen bis zur Verfügbarkeit einer endoskopischen Therapie. Danach erfolgt die Verabreichung von Terlipressin zur Behandlung der Ösophagusvarizenblutung in der Regel als Zusatztherapie zu einer endoskopischen Blutstillung. Auch zur Verminderung früher Nachblutungen kann Terlipressin eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Soweit nicht anders verordnet, werden beim Erwachsenen 1–2 Ampullen GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung (0,85 bis 1,7 mg Terlipressin) initial intravenös gegeben. Als Erhaltungsdosis erfolgt im 4- bis 6-stündigen Abstand die weitere Applikation von je 1 Ampulle GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung. Diese Therapie ist in Anpassung an den Krankheitsverlauf auf 2–3 Tage zu beschränken.

Als Richtwert für eine tägliche Maximaldosis von GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung gilt $6 \times 17 \mu\text{g/kg}$ d.h. bei einem 70 kg schweren Erwachsenen der Inhalt von 8 bis 9 Ampullen pro Tag (6,8–7,65 mg) im 4-stündigen Abstand.

Art der Anwendung

GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung wird langsam intravenös verabreicht.

Die Dauer der Anwendung beträgt 2–3 Tage.

Ältere Patienten

GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung sollte bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Aufgrund der unzureichenden Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit einer Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung für diese Altersgruppen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Niereninsuffizienz

GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung sollte nur mit Vorsicht bei Patienten

mit chronischer Niereninsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist eine Anpassung nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Septischer Schock bei Patienten mit geringer kardialer Leistung
- Schwangerschaft

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung soll bei folgenden Begleiterkrankungen mit Vorsicht und unter strenger Überwachung der Patienten eingesetzt werden:

- septischer Schock
- Asthma bronchiale, Ateminsuffizienz
- unbehandelte Hypertonie
- zerebrale, koronare und periphere Gefäßerkrankungen (z.B. fortgeschrittene Arteriosklerose)
- vorbestehendes Anfallsleiden (Krampfanfälle)
- Herzrhythmusstörungen
- Herzerkrankungen
- Koronarinsuffizienz oder vorausgegangener Myokardinfarkt
- chronische Niereninsuffizienz
- ältere Patienten über 70 Jahre, da die Erfahrungen in dieser Gruppe begrenzt sind.

Hypovolämische Patienten reagieren häufig mit einer verstärkten Vasokonstriktion und atypischen Herz-Reaktionen.

Aufgrund der schwachen antidiuretischen Wirkung von Terlipressin (nur noch etwa 3 % der antidiuretischen Wirkung des nativen Vasopressins) ist besonders bei Patienten mit bereits bestehenden Störungen des Elektrolythaushalts auf eine mögliche Hyponatriämie und Hypokaliämie zu achten.

Während der Behandlung sollten der Blutdruck, die Herzfrequenz und das EKG sowie der Flüssigkeitshaushalt beobachtet werden.

GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung darf klinisch nur unter fortlaufender Kontrolle der Herz-Kreislauffunktion bei Vorhandensein intensivmedizinischer Einrichtungen angewendet werden.

In Notfallsituationen, die vor Einweisung in eine Klinik eine Sofortbehandlung notwendig machen, ist auf Volumenmangelerscheinungen zu achten.

GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung hat keinen Effekt bei arteriellen Blutungen.

Zur Vermeidung lokaler Nekrosen an der Injektionsstelle sollte die Injektion intravenös gegeben werden.

Hautnekrose

Im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung wurden einige Fälle von Hautischämie und Nekrose ohne Bezug zur Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit peripherem venösen Bluthochdruck oder krankhafter Fett-

leibigkeit scheinen eine höhere Tendenz für diese Reaktionen aufzuweisen. Daher sollte Terlipressin bei diesen Patienten nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Torsade de pointes

Im Rahmen von klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung wurden einige Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulären Arrhythmien einschließlich „Torsade de pointes“ berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In den meisten Fällen wiesen die Patienten prädisponierende Faktoren wie Basalverlängerung des QT-Intervalls, Elektrolytanomalien (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) auf oder hatten eine Medikation mit einem ebenfalls das QT-Intervall verlängernden Effekt. Daher sollte Terlipressin nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die in der Vorgeschichte QT-Intervall-Verlängerungen, Elektrolytanomalien aufweisen oder gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Erythromycin, bestimmte Antihistaminika und trizyklische Antidepressiva oder Arzneimittel, die eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (z.B. einige Diuretika) verursachen können (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Populationen:

Ältere Personen: Es liegen nur begrenzte Erfahrungen über die Behandlung von älteren Personen vor; daher sollte Terlipressin mit besonderer Vorsicht bei dieser Patientengruppe eingesetzt werden. Es gibt keine Dosierungsempfehlungen für ältere Personen.

Aufgrund fehlender Daten und mangelnder Erfahrungen soll GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden.

8,5 ml GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung enthalten 1,34 mmol (30,71 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Terlipressin verstärkt den blutdrucksenkenden Effekt von nicht-selektiven β -Blockern auf die Pfortader. Die durch die Behandlung verursachte Senkung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens ist auf die Hemmung der reflexogenen Herzaktivität durch den Vagusnerv zurückzuführen als Folge des gestiegenen Blutdrucks. Die gleichzeitige Gabe von Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen (z.B. Propofol, Sufentanil) kann eine schwere Bradykardie auslösen.

Terlipressin kann ventrikuläre Arrhythmien einschließlich „Torsade de pointes“ (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8) auslösen. Daher sollte Terlipressin nur mit extremer Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Erythromycin, bestimmte Antihistaminika und trizyklische Antidepressiva oder Arzneimittel, die eine Hypokaliämie oder Hypo-

magnesiämie (z. B. einige Diuretika) verursachen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung verursacht Uteruskontraktionen und erhöhten intrauterinen Druck während der Frühschwangerschaft und kann den uterinen Blutfluss verringern. GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung kann eine schädliche Wirkung auf die Schwangerschaft und den Fetus haben.

Nach Behandlung mit GLYCYLPRESSIN® 0,1 mg/ml Injektionslösung zeigten Kaninchen Spontanaborte und Missbildungen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Terlipressin in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Terlipressin in die Muttermilch wurde an Tieren nicht untersucht. Ein Risiko für das

gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es ist zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Terlipressin verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten in klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen (Häufigkeit 1 – 10 %) sind Blässe, erhöhter Blutdruck, Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und Kopfschmerzen.

Die antidiuretische Wirkung von Terlipressin kann eine Hyponatriämie verursachen, wenn

der Flüssigkeitshaushalt nicht kontrolliert wird.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Bei der Therapie von Ösophagusvarizenblutungen mit Terlipressin (1 mg i.v. und mehr) können folgende Nebenwirkungen eintreten:

Siehe Tabelle

Im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung ist von einigen Fällen von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulären Arrhythmien einschließlich „Torsade de pointes“ berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung wurde über einige Fälle

MedDRA-Organklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyponatriämie			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Auslösung eines Anfallsleidens		Schlaganfall
Herzerkrankungen	Bradykardie, ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien, Ischämiezeichen im EKG	Akuter Blutdruckanstieg, insbesondere bei Patienten, die bereits an Bluthochdruck leiden (fällt im Allgemeinen spontan wieder ab), Tachykardie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Flüssigkeitsüberladung mit Lungenödem, Torsade de pointes, Herzinsuffizienz		Myokardischämie
Gefäßerkrankungen	Periphere Vasokonstriktion, periphere Ischämie, Hypertonie, Blässe der Haut, Hypotonie	Intestinale Ischämie, periphere Zyanose, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Atemnot, schmerzhaftes Atmen, Thoraxschmerz, Bronchospasmus, Ateminsuffizienz, Atemstillstand	Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Krampfartige Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe	Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blässe	Lymphangitis, Hautnekrosen		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen		Uteriner Hypertonus, uterine Ischämie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Nekrosen an der Injektionsstelle		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Krampfartige Unterleibschmerzen (bei Frauen)			

von Hautischämie und Nekrose ohne Bezug zur Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die empfohlene Dosis (1,7 mg/4 Stunden) sollte nicht überschritten werden, da das Risiko für schwerwiegende Kreislaufstörungen dosisabhängig ist.

Erhöhter Blutdruck bei Patienten mit bekannter Hypertonie kann mit 150 µg Clonidin i. v. kontrolliert werden.

Eine behandlungsbedürftige Bradykardie sollte mit Atropin behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Systemische Hormonpräparate, Hypophysenhinterlappenhormone, Vasopressin und Analoga

ATC-Code: H01 BA04

Terlipressin hat eine geringe pharmakologische Aktivität, wird jedoch durch Enzym-spaltung in das aktive Lysin-Vasopressin umgewandelt. Dosen von 0,85 mg und 1,7 mg verringern den Portalvenendruck und bewirken eine merkliche Vasokonstriktion. Die Senkung des Portaldruckes und Verringerung des Blutflusses der Vena azygos ist dosisabhängig. Die Wirkung der niedrigen Dosis lässt nach 3 Stunden nach, während hämodynamische Daten zeigen, dass 1,7 mg Terlipressin effektiver sind als 0,85 mg, da die höhere Dosis eine zuverlässigere Wirkung über die gesamte Behandlungsdauer zeigt (4 Stunden).

Terlipressin vermindert die portale Hypertension bei gleichzeitiger Reduktion der Durchblutung im Portalgefäßgebiet und Kontraktion der glatten Ösophagusmuskulatur mit konsekutiver Kompression der Ösophagusvarizen.

Aus dem inaktiven Hormonogen Terlipressin wird das bioaktive Lysin-Vasopressin (LVP) protrahiert freigesetzt und durch die parallel zur Freisetzung ablaufende metabolische Elimination des LVP über einen Zeitraum von 4–6 Stunden in einem Konzentrationsbereich oberhalb der minimal wirksamen und unterhalb der toxischen Konzentration gehalten. Die spezifischen Wirkungen von Terlipressin sind im einzelnen wie folgt zu beurteilen:

Gastrointestinalesystem:

Terlipressin erhöht den Tonus vasaler und extravasaler glatter Muskelzellen. Durch die Erhöhung des terminalen arteriellen Widerstandes kommt es zu einer Durchblutungs-minderung im Bereich des Splanchnikus. Die Reduzierung des arteriellen Zuflusses führt zu einer Drucksenkung im Portal-kreislauf. Da sich gleichzeitig die Darmmuskulatur kontrahiert, resultiert hieraus eine gesteigerte Peristaltik. Ferner konnte gezeigt werden, dass sich auch die Muskulatur der Ösophaguswand kontrahiert und experimentell erzeugte Varizen dadurch „abgeschnürt“ werden.

Niere:

Terlipressin hat nur noch etwa 3 % der antidiuretischen Wirkung von nativem Vasopressin. Diese Reaktivität ist klinisch ohne Bedeutung. Die Durchblutung der Niere verändert sich im normovolämischen Zustand nicht signifikant. Im hypovolämischen Zustand wird dagegen die renale Durchblutung gesteigert.

Blutdruck:

Unter Terlipressin kommt es zu einer langsam einsetzenden, 2–4 Stunden anhaltenden hämodynamischen Wirkung. Der Blutdruck steigt systolisch und diastolisch leicht. In Fällen einer renalen Hypertonie und allgemeiner Gefäßsklerose wurden stärkere Blutdruckanstiege beobachtet.

Herz:

In allen bisherigen Untersuchungen mit Terlipressin, selbst unter höchster Dosierung, waren keine kardiotoxischen Effekte zu beobachten. Eine Beeinflussung des Herzens (Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Koronarinsuffizienz) kommt vermutlich reflektorisch oder direkt durch die gefäßkontrahierenden Wirkungen von Terlipressin zustande.

Uterus:

Unter Terlipressin wird die Durchblutung des Myo- und Endometriums stark vermindert.

Haut:

Terlipressin verursacht durch seine vaso-konstriktorische Wirkung auch eine erhebliche Minderdurchblutung der Haut, die sich in einer deutlich sichtbaren Körper- und Gesichtsblassheit der Patienten äußert.

Insgesamt stehen die hämodynamische Wirkung und die Wirkung auf die glatte Muskulatur bei der Pharmakologie von Terlipressin im Vordergrund. Die zentralisierende Wirkung im hypovolämischen Zustand ist ein erwünschter Nebeneffekt bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mittlere Plasma-Halbwertszeit des Terlipressins beträgt 24 ± 2 Minuten. Terlipressin wird nach einer i. v. Bolus-Injektion entsprechend einer Kinetik 2. Ordnung ausgeschieden. Für die Verteilungsphase (bis 40 Minuten) wurde eine Plasma-Halbwertszeit von 12 Minuten errechnet. Das Hormon Lysin-Vasopressin wird durch Abspaltung der Glycyl-Reste langsam freigesetzt und erreicht nach 120 Minuten seine maximale Konzentration. Im Urin findet sich nur 1 % des injizierten Terlipressins. Dies lässt auf einen nahezu vollständigen Abbau durch

Endo- und Exopeptidasen der Leber und Niere schließen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Karzinogenitätsstudien sind mit Terlipressin nicht durchgeführt worden. Im für den Menschen relevanten Dosisbereich wurden bei Tieren nur Effekte beobachtet, die auf den Mechanismus der pharmakologischen Wirkung von Terlipressin zurückzuführen sind. Es sind keine pharmakokinetischen Daten von Tieren verfügbar, um sie mit den Plasmakonzentrationen beim Menschen, bei denen diese Wirkungen auftraten, zu vergleichen, da die Verabreichung jedoch intravenös erfolgt, kann eine substanzielle systemische Exposition angenommen werden.

Eine embryo-fetale Studie an Ratten zeigte keine Nebenwirkungen von Terlipressin, bei Kaninchen traten jedoch Aborte auf, die wahrscheinlich mit maternaler Toxizität zusammenhängen, und es gab Verknöcherungsanomalien bei einer geringen Anzahl Föten sowie einen Einzelfall von Gaumenspalte.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Essigsäure 99 %, Natriumacetat-Trihydrat, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt geworden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasampulle.

Packungsgröße: OP mit 5 Ampullen mit je 8,5 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

FERRING GmbH
Wittland 11
24109 Kiel

Mitvertreiber

FERRING Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
24103 Kiel
Tel.: (0431) 5852-0
Fax: (0431) 5852-74

8. Zulassungsnummer(n)

69482.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

29.05.2009/29.01.2014

10. Stand der Information

April 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden
Sie sich bitte an folgende E-Mail-Adresse:
info-service@ferring.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt