

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.

Hepatorenales Syndrom

Notfallbehandlung des hepatorenalen Syndroms (Typ I), wie durch die Kriterien des IAC (International Ascites Club) 2007 definiert, mit spontaner akuter Niereninsuffizienz bei Patienten mit schwerer Zirrhose und Aszites.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Ösophagusvarizenblutungen

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 $6 \times 17 \mu\text{g}/\text{kg}$, 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.

Hepatorenales Syndrom

Die Behandlung wird beim Erwachsenen in der Regel mit einer Dosis von 1 Ampulle GLYCYLPRESSIN 0,1 mg/ml Injektionslösung (0,85 mg Terlipressin) im 4- bis 6-stündigen Abstand begonnen. Die Dosis kann maximal bis auf 2 Ampullen GLYCYLPRESSIN 0,1 mg/ml Injektionslösung (1,7 mg Terlipressin) alle 4 Stunden erhöht werden, wenn das Serumkreatinin nach einer Behandlung über 3 Tage nicht um mindestens 25 % sinkt.

Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis das Serumkreatinin unter 1,5 mg/dl (133 $\mu\text{mol}/\text{l}$) abgesunken ist. Bei Patienten mit einem teilweisen Ansprechen (Serumkreatinin sinkt nicht unter 133 $\mu\text{mol}/\text{l}$) oder bei Patienten, deren Serumkreatinin nicht absinkt, sollte die Behandlung innerhalb von 14 Tagen beendet werden.

Ein Rückfall nach Absetzen der Behandlung ist selten. Eine erneute Behandlung mit Terlipressin ist im Allgemeinen wirksam.

Klinische Daten zeigen, dass die gleichzeitige Gabe von Albumin in einer Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht am ersten Tag und danach in einer Dosierung von 20–40 g/Tag wirksamer sein kann, als wenn Patienten mit hepatorenalem Syndrom ausschließlich mit Terlipressin behandelt werden. In den meisten klinischen Studien, die die Verwendung von Terlipressin zur Behandlung beim hepatorenalen Syndrom (Typ 1) untersuchen, wurde Humanalbumin gleichzeitig in den genannten Dosierungen verabreicht.

Die durchschnittliche Dauer der Behandlung beträgt 10 Tage. Die maximale Behandlungsdauer sollte 14 Tage nicht überschreiten.

Art der Anwendung

GLYCYLPRESSIN 0,1 mg/ml Injektionslösung wird langsam intravenös (Bolus oder bei hepatorenalem Syndrom Typ 1 als kontinuierliche i. v. Infusion) verabreicht.

Als Alternative zur Bolusinjektion kann Terlipressin als kontinuierliche intravenöse (i. v.) Infusion mit einer Anfangsdosis von 2 mg Terlipressinacetat/24 Stunden verabreicht werden, die auf maximal 12 mg Terlipressinacetat/24 Stunden erhöht werden kann. Die Verabreichung von Terlipressin als kontinuierliche intravenöse Infusion kann möglicherweise mit einer geringeren Rate an schweren unerwünschten Ereignissen assoziiert sein als die Verabreichung als i. v.-Bolus (siehe Abschnitt 5.1).

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).

Hepatorenales Syndrom Typ 1: Terlipressin sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung, d.h. mit einem Ausgangswert für Serumkreatinin $\geq 442 \mu\text{mol}/\text{l}$ (5,0 mg/dl), vermieden werden, es sei denn, der individuelle Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Hepatorenales Syndrom Typ 1: Terlipressin sollte bei Patienten mit ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure), Grad 3, und/oder einem MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) ≥ 39 vermieden werden, es sei denn, der individuelle Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.4).

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
- Ischämische kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese, da Terlipressin eine Ischämie induzieren kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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.

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

Überwachung während der Behandlung:

Während der Behandlung sind regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks, der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung, der Natrium- und Kalium-Serumspiegel sowie des Flüssigkeitshaushalts erforderlich. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen geboten, da Terlipressin eine Ischämie und eine Lungenstauung hervorrufen kann.

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 Fettleibigkeit 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.

Hepatorenales Syndrom Typ 1

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Terlipressin sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung, d. h. mit einem Ausgangswert für Serumkreatinin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), bei der Behandlung des hepatorenalen Syndroms Typ 1 vermieden werden, es sei denn, der individuelle Nutzen überwiegt die Risiken. In klinischen Studien wurden eine geringere Wirksamkeit bei der Umkehrung des hepatorenalen Syndroms, ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse und eine erhöhte Sterblichkeit in dieser Patientengruppe beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Terlipressin sollte bei Patienten mit ACLF Grad 3, und/oder einem MELD-Score ≥ 39

bei der Behandlung des hepatorenalen Syndroms Typ 1 vermieden werden, es sei denn, der individuelle Nutzen überwiegt die Risiken. In klinischen Studien wurden eine geringere Wirksamkeit bei der Umkehrung des hepatorenalen Syndroms, ein erhöhtes Risiko für Ateminsuffizienz und eine erhöhte Sterblichkeit in dieser Patientengruppe beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Respiratorische Ereignisse

Bei Patienten, die wegen des hepatorenalen Syndroms Typ 1 mit Terlipressin behandelt wurden, wurde über tödliche Fälle von Ateminsuffizienz, einschließlich Ateminsuffizienz aufgrund von Flüssigkeitsüberladung, berichtet.

Patienten mit neu auftretenden Atembeschwerden oder einer Verschlechterung der Atemwegserkrankung sollten vor der ersten Dosis von Terlipressin stabilisiert werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Terlipressin zusammen mit Humanalbumin als Teil der Standardbehandlung des hepatorenalen Syndroms Typ 1 verabreicht wird. Bei Anzeichen oder Symptomen von Ateminsuffizienz oder Flüssigkeitsüberladung sollte eine Dosisreduzierung von Humanalbumin in Betracht gezogen werden. Wenn die respiratorischen Symptome schwerwiegend sind oder sich nicht bessern, sollte die Behandlung mit Terlipressin abgebrochen werden.

Sepsis/septischer Schock

Fälle von Sepsis/septischem Schock, einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die mit Terlipressin wegen des hepatorenalen Syndroms Typ 1 behandelt wurden. Die Patienten sollten täglich auf Infektionszeichen oder -symptome überwacht 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/kochsalzarter) 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 ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Es gibt Nebenwirkungen, die in der Tabelle doppelt aufgeführt sind, da die geschätzten Häufigkeiten je nach Indikation unterschiedlich sind.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung ist von einigen Fällen von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulären

MedDRA-Organklasse	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis/septischer Schock ^a			
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	Ateminsuffizienz, ^a Dyspnoe ^a	Lungenödem ^a Atemnot ^a	Atemnot ^b , schmerzhaftes Atmen, Thoraxschmerz, Bronchospasmus, Ateminsuffizienz ^b , Atemstillstand, Lungenödem ^b	Dyspnoe ^b	
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)			

^a Gilt für das hepatorenale Syndrom Typ 1. Die Häufigkeiten wurden auf der Grundlage der gepoolten Sicherheitspopulation in den klinischen Studien OT-0401, REVERSE und CONFIRM berechnet.

^b Anwendbar auf andere zugelassene Indikationen außer dem hepatorenenal Syndrom Typ 1.

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

Sicherheit in Bezug auf die Art der Anwendung

Auf der Grundlage der Ergebnisse einer speziellen randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie kann die Verabreichung von Terlipressin als kontinuierliche i.v.- Infusion möglicherweise mit einer geringeren Rate an schweren unerwünschten Ereignissen verbunden sein als die Verabreichung als i.v.-Bolus (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

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: H01BA04

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 haemodynamische 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kontinuierliche intravenöse Infusion gegenüber intravenöser Bolusgabe bei der Behandlung des hepatorenalen Syndroms vom Typ 1 bei Patienten mit Leberzirrhose

Die Sicherheit einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von Terlipressin wurde in einer offenen, randomisierten und kontrollierten multizentrischen Studie mit intravenöser Bolusgabe verglichen. Insgesamt 78 Patienten mit hepatorenalem Syndrom des Typs 1 wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einer kontinuierlichen intravenösen Infusion mit einer Anfangsdosis von Terlipressinacetat von 2 mg/Tag oder einer intravenösen Bolusgabe von Terlipressinacetat mit einer Anfangsdosis von 0,5 mg alle 4 Stunden zugewiesen. Bei fehlendem Ansprechen wurde die Dosis in beiden Gruppen schrittweise auf eine endgültige Dosis von 12 mg/Tag erhöht. Albumin wurde in beiden Gruppen in der gleichen Dosis verabreicht. Als primärer Endpunkt wurde die Rate von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UE) in den beiden Gruppen definiert. Sowohl die Gesamtzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse als auch der schweren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse war in der Gruppe mit kontinuierlicher Infusion niedriger als in der Bolusgruppe (alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse: 12/34 Patienten (35 %) gegenüber 23/37 Patienten (62 %), $p < 0,025$; schwere behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse: 7/34 Patienten (21 %) gegenüber 16/37 Patienten (43 %); $p < 0,05$). Die Ansprechrate auf Terlipressin unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen der Dauerinfusions- und der Bolusgruppe (76 % vs. 65 %). Die Wahrscheinlichkeit eines 90-tägigen transplantationsfreien Überlebens unterschied sich nicht signifikant zwischen der Gruppe mit konti-

nuierlicher Infusion und der Bolusgruppe (53 % vs. 69 %).

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 Wandwiderstandes kommt es zu einer Durchblutungs-minderung im Bereich des Splanchnikus. Die Reduzierung des arteriellen Zuflusses führt zu einer Drucksenkung im Portalkreislauf. 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 Ly-

sin-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 substanzuelle 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 ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). 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

Februar 2023

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