

1. Bezeichnung des Arzneimittels

GLYCYLPRESSIN 1 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung
einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: 1 Durchstechflasche mit 11,0 mg
Pulver enthält 1,0 mg Terlipressinacetat (ent-
sprechend 0,86 mg Terlipressin, freie Base).
Die rekonstituierte Lösung hat eine Konzen-
tration von 0,2 mg Terlipressinacetat/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung
einer Injektionslösung

Pulver (Durchstechflasche):
Weißes lyophilisiertes Pulver

Lösungsmittel (Ampulle):
Klare, farblose Lösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Ösophagusvarizenblutungen

Die Gabe von GLYCYLPRESSIN dient der
Notfallversorgung bei einer akuten Blu-
tung aus Ösophagusvarizen bis zur Verfüg-
barkeit einer endoskopischen Therapie. Da-
nach erfolgt die Verabreichung von GLY-
CYLPRESSIN zur Behandlung der Ösopha-
gusvarizenblutung in der Regel als Zusatz-
therapie zu einer endoskopischen Blutstil-
lung. Auch zur Verminderung früher Nach-
blutungen kann GLYCYLPRESSIN einge-
setzt werden.

Hepatorenales Syndrom

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ösophagusvarizenblutungen

Soweit nicht anders verordnet, werden
beim Erwachsenen 1–2 Durchstechflaschen
GLYCYLPRESSIN initial intravenös gege-
ben. Als Erhaltungsdosis erfolgt im 4- bis
6-stündigen Abstand die weitere Applikation
von je 1 Durchstechflasche GLYCYLPRES-
SIN. Die Therapie ist in Anpassung an den
Krankheitsverlauf auf 2–3 Tage zu be-
schränken.

Als Richtwert für eine tägliche Maximaldosis
von GLYCYLPRESSIN gilt $6 \times 20 \mu\text{g}/\text{kg}$, d. h.
bei einem 70 kg schweren Erwachsenen
insgesamt der Inhalt von 8 bis 9 Durchstech-
flaschen im 4-stündigen Abstand pro Tag.

Hepatorenales Syndrom

Die Behandlung wird beim Erwachsenen in
der Regel mit einer Dosis von 1 Durchstech-
flasche GLYCYLPRESSIN (1 mg Terlipres-
sinacetat) im 4- bis 6-stündigen Abstand
begonnen. Die Dosis kann maximal bis auf
2 Durchstechflaschen GLYCYLPRESSIN

(2 mg Terlipressinacetat) 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 (Serum-
kreatinin 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 Behand-
lung ist selten. Eine erneute Behandlung
mit Terlipressin ist im Allgemeinen wirksam.

Klinische Daten zeigen, dass die gleichzei-
tige 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 Verwen-
dung 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 Behandlungs-
dauer sollte 14 Tage nicht überschreiten.

Art der Anwendung

GLYCYLPRESSIN wird im beigefügten Lö-
sungsmittel gelöst und langsam intravenös
(Bolus oder bei hepatorenalem Syndrom
Typ 1 als kontinuierliche i. v. Infusion) ver-
abreicht.

Als Alternative zur Bolusinjektion kann Terli-
pressin als kontinuierliche intravenöse (i. v.)
Infusion mit einer Anfangsdosis von 2 mg
Terlipressinacetat/24 Stunden verabreicht
werden, die auf maximal 12 mg Terlipres-
sinacetat/24 Stunden erhöht werden kann.
Die Verabreichung von Terlipressin als kon-
tinuierliche intravenöse Infusion kann mög-
licherweise mit einer geringeren Rate an
schweren unerwünschten Ereignissen as-
soziiert sein als die Verabreichung als i. v.-
Bolus (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

GLYCYLPRESSIN sollte bei Patienten, die
älter als 70 Jahre sind, nur mit Vorsicht an-
gewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Erfahrungen über die Anwendung bei Kin-
dern und Jugendlichen liegen nicht vor.
GLYCYLPRESSIN sollte daher bei Kindern
und Jugendlichen nicht angewendet werden
(siehe 4.4)

Niereninsuffizienz

GLYCYLPRESSIN sollte nur mit Vorsicht
bei Patienten mit chronischer Niereninsuf-
fizienz angewendet werden (siehe Ab-
schnitt 4.4).

Hepatorenales Syndrom Typ 1: Terlipressin
sollte bei Patienten mit fortgeschrittener
Nierenfunktionsstörung, d. h. mit einem Aus-
gangswert für Serumkreatinin $\geq 442 \mu\text{mol}/\text{l}$
(5,0 mg/dl), vermieden werden, es sei denn,
der individuelle Nutzen überwiegt die Risi-
ken (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 genann-
ten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft
- Septischer Schock bei Patienten mit ge-
ringer kardialer Leistung
- Ischämische kardiovaskuläre Erkrankung
in der Anamnese, da Terlipressin eine
Ischämie induzieren kann.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

GLYCYLPRESSIN soll bei folgenden Be-
gleiterkrankungen mit Vorsicht und unter
strenger Überwachung der Patienten einge-
setzt werden:

- septischer Schock
- Asthma bronchiale, Ateminsuffizienz
- unbehandelte Hypertonie
- zerebrale, koronare und periphere Gefäß-
erkrankungen (z. B. fortgeschrittene Ar-
teriosklerose)
- vorbestehendes Anfallsleiden (Krampfan-
fälle)
- Herzrhythmusstörungen
- Herzerkrankungen
- Koronarinsuffizienz oder vorausgegan-
gener 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 GLYCYLPRESSIN (nur noch
etwa 3 % der antidiuretischen Wirkung des
nativen Vasopressins) ist besonders bei Pa-
tienten mit bereits bestehenden Störungen
des Elektrolythaushaltes auf eine mögliche
Hyponatriämie und Hypokaliämie zu achten.

GLYCYLPRESSIN darf klinisch nur unter
fortlaufender Kontrolle der Herz-Kreislauf-
funktion bei Vorhandensein intensivmedizi-
nischer Einrichtungen angewendet werden.

Überwachung während der Behandlung:

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

In Notfallsituationen, die vor Einweisung in
eine Klinik eine Sofortbehandlung notwen-
dig machen, ist auf Volumenmangelerschei-
nungen zu achten.

GLYCYLPRESSIN 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 Erfahrung soll GLYCYLPRESSIN 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.

GLYCYLPRESSIN 1 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Lösungsmittel.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

GLYCYLPRESSIN ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

GLYCYLPRESSIN verursacht Uteruskontraktionen und erhöhten intrauterinen Druck während der Frühschwangerschaft und kann den uterinen Blutfluss verringern. GLYCYLPRESSIN kann eine schädliche Wirkung auf die Schwangerschaft und den Fetus haben.

Nach Behandlung mit GLYCYLPRESSIN 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 $< 1/100$)

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 Arrhythmien einschließlich „Torsade de pointes“ berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

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 Arrhythmie, 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.

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 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 Enzymspaltung 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 Hypertonie 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 Konzentration 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 kontinuierlicher 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 Widerstandes kommt es zu einer Durchblutungs-minderung im Bereich des Splanchnikus. Die Reduzierung des arteriellen Zuflusses führt zu einer Drucksenkung im Portalkreislauf. Gleichzeitig kontrahiert sich die Darmmuskulatur, woraus eine gesteigerte Peristaltik resultiert. 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 Restaktivität 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 substanzelle 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

1 Durchstechflasche mit 11 mg Pulver enthält D-Mannitol und Salzsäure 3,6%.

1 Ampulle mit 5 ml Lösungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Salzsäure 3,6%.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt geworden

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

Die gebrauchsfertige Terlipressin-Lösung ist sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 5 Durchstechflaschen mit Pulver + 5 Ampullen mit Lösungsmittel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

FERRING GmbH
Wittland 11
24109 Kiel

FERRING

ARZNEIMITTEL

GLYCYLPRESSIN 1 mg**Mitvertreiber**

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

8. Zulassungsnummer(n)

389.01.00

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

20.02.1981 / 18.06.2001

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