



Terlipressinacetat EVER Pharma 0,2 mg/ml Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Terlipressinacetat EVER Pharma 0,2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Injektionslösung enthalten 1 mg Terlipressinacetat (entsprechend 0,85 mg Terlipressin).
10 ml Injektionslösung enthalten 2 mg Terlipressinacetat (entsprechend 1,7 mg Terlipressin).
1 ml Injektionslösung enthält 0,2 mg Terlipressinacetat (entsprechend 0,17 mg Terlipressin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 3,68 mg Natrium pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose wässrige Lösung mit einem pH-Wert von 4,0 – 5,0 und einer Osmolarität von 270 – 330 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Ösophagusvarizenblutung.

Notfallbehandlung des Typ 1 Hepatorenalen Syndroms, wie durch die IAC (International Ascites Club) - Kriterien definiert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

1) Notfallversorgung von akuten Blutungen aus Ösophagusvarizen

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.

Anfangsdosis: Die empfohlene einleitende Dosis beträgt 1-2 mg Terlipressinacetat# (äquivalent zu 5 - 10 ml Injektionslösung) verabreicht als intravenöse Injektion über einen bestimmten Zeitraum. Abhängig vom Körpergewicht des Patienten kann die Dosis wie folgt angepasst werden:

- Körpergewicht unter 50 kg: 1 mg Terlipressinacetat (5 ml)
- Körpergewicht zwischen 50 kg und 70 kg: 1,5 mg Terlipressinacetat (7,5 ml).
- Körpergewicht über 70 kg: 2 mg Terlipressinacetat (10 ml).

Erhaltungsdosis: Nach der ersten Injektion kann die Dosis auf 1 mg Terlipressinacetat alle 4 bis 6 Stunden reduziert werden.

Erhaltungsdosis: Nach der ersten Injektion kann die Dosis auf 1 mg alle 4 bis 6 Stunden reduziert werden.

Als Richtwert für eine tägliche Maximaldosis von Terlipressinacetat EVER Pharma gilt 120 µg/kg Körpergewicht.

Die Dauer der Anwendung beträgt 2-3 Tage in Anpassung an den Verlauf der Erkrankung.

Die intravenöse Injektion sollte innerhalb einer Minute verabreicht werden.

2) Behandlung des Typ 1 Hepatorenalen Syndroms:

Eine intravenöse Injektion von 1 mg Terlipressinacetat alle 6 Stunden über mindestens 3 Tage. Wenn nach 3 Tagen Behandlung die Verringerung des Serumkreatinin weniger als 30 % in Bezug auf den Ausgangswert beträgt, muss eine Verdopplung der Dosis auf 2 mg alle 6 Stunden in Betracht gezogen werden.

Die Behandlung mit Terlipressin sollte unterbrochen werden, wenn auf die Behandlung keine Verbesserung (definiert als Abnahme des Serumkreatinin beträgt an Tag 7 weniger als 30 % in Bezug auf den Ausgangswert) eintritt oder bei Patienten die eine vollständige Genesung (Werte von Serumkreatinin unter 1,5 mg/dl für mindestens zwei aufeinanderfolgende Tage) zeigen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung unzureichend ansprechen (Abnahme des Serumkreatinin um mindestens 30 % gegenüber dem Ausgangswert, aber an Tag 7 einen Wert von unter 1,5 mg/dl nicht erreichen) kann die Behandlung mit Terlipressin bis zu einem Maximum von 14 Tagen beibehalten werden.

In den meisten klinischen Studien, die die Verwendung von Terlipressin zur Behandlung beim Hepatorenalen Syndrom untersuchen, wurde Humanalbumin gleichzeitig in einer Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht am ersten Tag und danach in einer Dosierung von 20 – 40 g/Tag verabreicht. Die übliche Dauer der Behandlung beim Hepatorenalen Syndrom beträgt 7 Tage, die maximale Behandlungsdauer sollte 14 Tage nicht überschreiten.

Ältere Patienten

Terlipressinacetat EVER Pharma sollte nur mit Vorsicht bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind, 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 Terlipressinacetat EVER Pharma für diese Altersgruppen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Niereninsuffizienz

Terlipressinacetat EVER Pharma sollte nur mit Vorsicht bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung des Typ 1 hepatorenalen Syndroms:

Terlipressin sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung, d. h. mit einem Ausgangswert für Serumkreatinin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (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 keine Dosisanpassung erforderlich.

Behandlung des Typ 1 hepatorenalen Syndroms:

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).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung. Die Lösung ist vor der Anwendung zu überprüfen. Terlipressinacetat EVER Pharma darf nicht verwendet werden, wenn es Partikel oder Verfärbungen aufweist.

Zur Anwendung ist das benötigte Volumen mithilfe einer Spritze aus der Durchstechflasche aufzuziehen.

Behandlung des Typ 1 hepatorenalen Syndroms:

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).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Prinzip sollte die Anwendung des Arzneimittels unter fachmännischer Überwachung auf Einrichtungen beschränkt sein, die über die Möglichkeit der fortlaufenden Kontrolle des Herz- und Kreislaufsystems, der Blutwerte und der Elektrolyte verfügen.

Terlipressinacetat EVER Pharma sollte in den folgenden Fällen nur mit Vorsicht und unter strenger Überwachung der Patienten eingesetzt werden:

- septischer Schock
- Asthma bronchiale, Ateminsuffizienz
- unbehandelte Hypertonie
- zerebrale und periphere Gefäßerkrankungen
- vorbestehende Krampfanfälle
- Herzrhythmusstörungen
- Koronarinsuffizienz oder vorausgegangener Myokardinfarkt
- chronische Niereninsuffizienz
- ältere Patienten über 70 Jahre, da die Erfahrungen in dieser Gruppe begrenzt sind.

Auch 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 Elektrolythaushaltes auf eine mögliche Hyponatriämie und Hypokaliämie zu achten.

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

Vor der Anwendung von Terlipressin beim Hepatorenalen Syndrom muss sichergestellt werden,



Terlipressinacetat EVER Pharma 0,2 mg/ml Injektionslösung

dass der Patient ein akutes funktionelles Nierenversagen hat und das funktionelle Nierenversagen nicht auf eine geeignete Plasmaexpansionstherapie reagiert.

Terlipressin hat keinen Effekt bei arteriellen Blutungen.

Um eine lokale Nekrose an der Injektionsstelle zu vermeiden, muss die Injektion intravenös erfolgen.

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).

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.

Behandlung des Typ 1 hepatorenalen Syndroms

Vor der Anwendung von Terlipressin beim hepatorenalen Syndrom muss sichergestellt werden, dass der Patient ein akutes funktionelles Nierenversagen hat und das funktionelle Nierenversagen nicht auf eine geeignete Plasmaexpansionstherapie reagiert.

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 Typ 1 hepato-

renalen Syndroms 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 Typ 1 hepatorenalen Syndroms 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 Typ 1 hepatorenalen Syndroms 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 Typ 1 hepatorenalen Syndroms 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 Typ 1 hepatorenalen Syndroms behandelt wurden. Die Patienten sollten täglich auf Infektionszeichen oder -symptome überwacht werden.

Spezielle Populationen

Bei der Behandlung von Kindern, Jugendlichen und älteren Patienten ist besondere Vorsicht angezeigt, da für diese Patientenkategorien nur begrenzte Erfahrungen vorliegen und in Bezug auf die Dosierungsempfehlungen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit verfügbar sind.

Terlipressinacetat EVER Pharma enthält 3,68 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,18 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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.

ren als Folge des angestiegenen 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

Die Anwendung von Terlipressin während der Schwangerschaft ist kontraindiziert, da Terlipressin Uteruskontraktionen und einen erhöhten intrauterinen Druck in der frühen Schwangerschaft verursachen und die Durchblutung des Uterus verringern kann. Terlipressin kann eine schädliche Wirkung auf die Schwangerschaft und den Fetus haben. Spontanabort und Missbildungen traten bei Kaninchen nach der Behandlung mit Terlipressin auf (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei der Therapie von Ösophagusvarizenblutungen oder der Notfallbehandlung des Typ 1 hepatorenalen Syndroms (wie durch die IAC-Kriterien definiert) mit Terlipressinacetat EVER Pharma (1 mg intravenös und mehr) können die in der Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen eintreten.

Die Häufigkeit der nachfolgenden Nebenwirkungen wird wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Tabelle 1. Berichtete Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis/septischer Schock ^a			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyponatriämie	Hyperglykämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Auslösung eines Anfallsleidens	Schlaganfall	
Herzerkrankungen		ventrikuläre und supra-ventrikuläre Arrhythmien, Bradykardie, Ischämiezeichen im EKG	Angina pectoris, akuter Blutdruckanstieg, insbesondere bei Patienten, die bereits an Bluthochdruck leiden (fällt im Allgemeinen spontan wieder ab), Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie, Brustschmerzen, Myokardinfarkt, Flüssigkeitsüberladung bei Lungenödem	Myokardischämie	Myokardinsuffizienz, Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, periphere Ischämie, periphere Vasokonstriktion, Gesichtsblassse	intestinale Ischämie, periphere Zyanose, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Ateminsuffizienz ^a , Dyspnoe ^a	Lungenödem ^a , Atemnot ^a	Thoraxschmerz, Bronchospasmus, Atemnot ^b , Ateminsuffizienz ^b , Lungenödem ^b	Dyspnoe ^b	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		vorübergehende krampfartige Bauchschmerzen, vorübergehende Diarrhö	vorübergehende Übelkeit, vorübergehendes Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Blässe	Lymphangitis		Hautnekrose ohne Bezug zum Verabreichungsort
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		krampfartige Unterleibsschmerzen (bei Frauen)			
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Uteruskonstriktion, verminderter uteriner Blutfluss
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				lokale Hautnekrosen	

^a Gilt für die Behandlung des Typ 1 hepatorenalen Syndroms. Die Häufigkeiten wurden auf der Grundlage der gepoolten Sicherheitspopulation in den klinischen Studien OT-0401, REVERSE und CONFIRM berechnet.

^b Anwendbar auf die Behandlung von Ösophagusvarizenblutung

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 Abschnitte 4.4 und 4.5). Im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung wurden 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 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 in keinem Fall überschritten werden, da das Risiko schwerer Durchblutungsstörungen dosisabhängig ist.

Eine akute hypertensive Krise, insbesondere bei Patienten mit bekanntem Bluthochdruck, kann

durch die Gabe eines Alpha-Blockers vom Vasodilatations-Typ, z. B. 150 Mikrogramm Clonidin intravenös, 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 vermindert die portale Hypertension bei gleichzeitiger Reduktion der Durchblutung im Portalgefäßgebiet und Kontraktion der glatten Ösophagmuskulatur mit konsekutiver Kompression der Ösophagusvarizen.



Terlipressinacetat EVER Pharma 0,2 mg/ml Injektionslösung

Aus dem inaktiven Pro-Hormon Terlipressin wird das bioaktive Lysin-Vasopressin langsam freigesetzt und durch die parallel zur Freisetzung ablaufende metabolische Elimination über einen Zeitraum von 4-6 Stunden in einem Konzentrationsbereich oberhalb der minimal wirksamen Konzentration und unterhalb der toxischen Konzentration gehalten.

Die spezifischen Wirkungen von Terlipressin sind im Einzelnen wie folgt zu beurteilen:

Gastrointestinalesystem:

Terlipressin erhöht den Tonus vaskulärer und extravaskulärer glatter Muskelzellen. Durch die Erhöhung des terminalen arteriellen Widerstandes kommt es zu einer Durchblutungsminde- rung 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.

Nieren:

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:

Alle Studien haben gezeigt, dass unter Terlipressin, selbst unter der höchsten Dosis, keine kardiotoxischen Effekte zu beobachten waren. Eine Beeinflussung des Herzens wie Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Koronarinsuffizienz kommt vermutlich reflektorisch oder direkt durch die gefäßkontrahierenden Wirkungen von Terlipressin zustande.

Uterus:

Unter Terlipressin kommt es zu einer signifikanten myo- und endometrialen Durchblutungsminde- rung.

Haut:

Terlipressin verursacht durch seine vasokonstriktorische Wirkung auch eine erhebliche Durchblutungsminde- rung der Haut. Alle Studien berichteten über eine deutlich sichtbare Körper- und Gesichts- blässe ihrer Patienten.

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 Pati- enten mit Ösophagusvarizenblutungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Die Sicherheit einer kontinuierlichen intrave- nösen Infusion von Terlipressin wurde in einer offenen, randomisierten und kontrollierten mul- tizentrischen Studie mit intravenöser Bolusga- be verglichen. Insgesamt 78 Patienten mit Typ 1 hepatorenalem Syndrom wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von Terlipressinacetat mit einer Anfangsdosis von 2 mg/Tag oder einer in- travenösen Bolusgabe von Terlipressinacetat mit einer Anfangsdosis von 0,5 mg alle 4 Stun- den zugewiesen. Bei fehlendem Ansprechen wurde die Dosis in beiden Gruppen schrittwei- se 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 uner- wünschten Ereignissen in den beiden Gruppen de- finiert. Sowohl die Gesamtzahl der behandlungs- bedingten unerwünschten Ereignisse als auch der schweren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse war in der Gruppe mit kontinuierlicher Infusion niedriger als in der Bolusgruppe (alle be- handlungsbedingten 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 Dauerin- fusions- und der Bolusgruppe (76 % vs. 65 %). Die Wahrscheinlichkeit eines 90-tägigen transplanta- tionsfreien Überlebens unterschied sich nicht sig- nifikant zwischen der Gruppe mit kontinuierlicher Infusion und der Bolusgruppe (53 % vs. 69 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i.v. Bolus-Injektion wird Terlipressin ent- sprechend einer Kinetik 2. Ordnung eliminiert. Für die Verteilungsphase (0 - 40 Minuten) wurde eine Plasma-Halbwertszeit von 8 - 12 Minuten, für die Eliminationsphase (40 - 180 Minuten) eine Halbwertszeit von 50 - 80 Minuten berechnet. Die Freisetzung von Lysin-Vasopressin wird mindes- tens für 180 Minuten aufrechterhalten. Durch Abspaltung der Glycyl-Gruppen wird langsam das Hormon Lysin-Vasopressin freigesetzt, das nach 120 Minuten seine maximale Konzentration er- reicht. Im Urin findet man nur 1% des injizierten Terlipressins, was auf einen nahezu vollständigen Abbau durch Endo- und Exopeptidasen der Leber und Niere hinweist.

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.

Folgende möglicherweise klinisch relevante Effekte traten im Tierversuch auf:

Durch seine pharmakologische Wirkung auf die glatte Muskulatur kann Terlipressin im ersten Trimenon abortiv wirken.

Eine embryo-fetale Studie an Ratten zeigte keine unerwünschten Wirkungen mit Terlipressin. Bei Kaninchen traten Aborte auf, wahrscheinlich be- dingt durch die maternale Toxizität. Ferner wurden Ossifikationsstörungen in einer kleinen Anzahl von Feten sowie ein einzelner Fall einer Gaumenspalte beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Essigsäure (99 %)
Natriumhydroxid (3,8 %)
Salzsäure (3,6 %)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wur- den, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 3 Jahre
Nach Öffnen der Durchstechflasche, muss die Injek- tionslösung unmittelbar verabreicht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Auf- bewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasflasche (5 ml, Typ I) mit Gummistop- fen mit Bromobutylflansch und Flip-off-Siegel aus Aluminium.
Jede Durchstechflasche enthält 5 ml oder 10 ml Lösung.
Packungsgrößen: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungs- größen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Besei- tigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur für die einmalige Anwendung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Österreich

Mitvertreiber

EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland



Terlipressinacetat EVER Pharma 0,2 mg/ml Injektionslösung

8. ZULASSUNGSNUMMER

96042.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VER- LÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Dezember 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig