FERRING
ARZNEIMITTEL

GLYCYLPRESSIN 1 mg

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 (entsprechend 0,86 mg Terlipressin, freie Base). Die rekonstituierte Lösung hat eine Konzentration von 0,2 mg Terlipressinacetat/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile 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 Blutung aus Ösophagusvarizen bis zur Verfügbarkeit einer endoskopischen Therapie. Danach erfolgt die Verabreichung von GLYCYLPRESSIN zur Behandlung der Ösophagusvarizenblutung in der Regel als Zusatztherapie zu einer endoskopischen Blutstillung. Auch zur Verminderung früher Nachblutungen kann GLYCYLPRESSIN 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 Anwendung

Dosierung

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

Als Richtwert für eine tägliche Maximaldosis von GLYCYLPRESSIN gilt 6 × 20 µg/kg, d. h. bei einem 70 kg schweren Erwachsenen insgesamt der Inhalt von 8 bis 9 Durchstechflaschen im 4-stündigen Abstand pro Tag.

Hepatorenales Syndrom
Die Behandlung mit GLYCYLPRESSIN wird beim Erwachsenen in der Regel mit einer Dosis von 1 Durchstechflasche (1 mg Terlipressinacetat) alle 4–6 Stunden begonnen. Die Dosis kann auf maximal 12 mg täglich oder 2 mg (2 Durchstechflaschen) alle 4–6 Stunden erhöht werden, wenn die Serumkreatininwerte nach 2 Tagen Behandlung nicht um mindestens 25 % gesunken sind.

Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis das Serumkreatinin unter < 133 µmol/l (< 1,5 mg/dl) abgesunken ist. Bei Patienten mit einem teilweisen Ansprechen (d. h. Serumkreatinin sinkt nicht unter 133 µmol/l) oder bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen (d. h. bei denen keine Senkung der Serumkreatininwerte eintritt), sollte die Behandlung innerhalb von 14 Tagen abgebrochen 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 wird im beigefügten Lösungsmittel gelöst und 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 sollte bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Erfahrungen über die Anwendung bei Kindern 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 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 ≥ 442 µmol/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
- Schwangerschaft
- Septischer Schock bei Patienten mit geringer kardialer Leistung
- Ischämische kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese, da Terlipressin eine Ischämie induzieren kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

GLYCYLPRESSIN 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 GLYCYLPRESSIN (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.

GLYCYLPRESSIN 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 hat keinen Effekt bei arteriellen Blutungen.

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

Hautnekrose
Im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung mit Terlipressin wurden einige Fälle von Hautischämie und Nekrose ohne Bezug zur Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Diabetes mellitus und/oder Adipositas scheinen eine höhere Tendenz für diese Reaktionen aufzuweisen. Daher sollte Terlipressin bei diesen Patienten nur unter 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 Arrythmien 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 ≥ 442 µmol/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 unerwünschten Ereignisse sind Abdominalschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Blässe, Atemnot (bei hepatorenalem Syndrom Typ 1), respiratorische Insuffizienz (bei hepatorenalem Syndrom Typ 1), Erbrechen und Bradykardie.

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)

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

MedDRA-Organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt[a]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis/septischer Schock [b, d]			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie			
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Auslösung eines Anfallsleidens	Schlaganfall	
Herzerkrankungen		Brustkorbschmerzen, Bradykardie, Tachykardie, ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmie, Ischämiezeichen im EKG	Akuter Blutdruckanstieg, insbesondere bei Patienten, die bereits an Bluthochdruck leiden (fällt im Allgemeinen spontan wieder ab), Vorhofflimmern, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Torsade de pointes, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Extrasystolen [e]	Myokardischämie	
Gefäßerkrankungen		Vasokonstriktion, periphere Ischämie, Hypertonie, Blässe, Hypotonie, Zyanose	Hitzewallung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Respiratorische Insuffizienz [b], Dyspnoe [b]	Lungenödem, Dyspnoe [f]	Respiratorische Insuffizienz [f], Atemstörung [f], schmerzhaftes Atmen, Bronchospasmus		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen	Intestinale Ischämie		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Lymphangitis, Hautnekrosen (ohne Bezug zur Injektionsstelle) [d, e]		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Uterushypertonus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Nekrosen an der Injektionsstelle		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Krampfartige Unterleibsschmerzen (bei Frauen)			Uterine Ischämie

[a] Die Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.
[b] 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.
[c] Anwendbar auf andere zugelassene Indikationen außer dem hepatorenalen Syndrom Typ 1.
[d] Siehe Abschnitt 4.4. für weitere Informationen.
[e] Nebenwirkungen, die aus Post-Marketing-Quellen identifiziert wurden, werden nach Häufigkeitskategorie auf der Grundlage einer theoretisch berechneten Häufigkeit dargestellt, sofern sie nicht in klinischen Studien beobachtet wurden.
[f] Gilt für Ösophagusvarizenblutungen

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 sollte nicht überschritten werden, da das Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen auf den Kreislauf 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 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 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:

Gastrointestinalsystem:
Terlipressin erhöht den Tonus vasaler und extravasaler glatter Muskelzellen. Durch die Erhöhung des terminalen arteriellen Wandwiderstandes kommt es zu einer Durchblutungsminderung 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 vasokonstriktorische Wirkung auch eine erhebliche Minderdurchblutung der Haut, die sich in einer deutlich sichtbaren Körper- und Gesichtsblässe 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-Halbwertzeit 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-Halbwertzeit 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 zusammenhingen, 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 Mannitol (E 421) und Salzsäure.

1 Ampulle mit 5 ml Lösungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Salzsäure 1 M zur pH-Wert-Einstellung, Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung.

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

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

8. Zulassungsnummer(n)

389.01.00

FERRING
ARZNEIMITTEL

GLYCYLPRESSIN 1 mg

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

20.02.1981 / 18.06.2001

10. Stand der Information

Mai 2026

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt