ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glycylpressin 1 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält: 1 mg Terlipressinacetat (entsprechend 0,86 mg Terlipressin).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Mannitol

Eine Lösungsmittelampulle enthält: 5,0 ml blutisotonische Natriumchloridlösung.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Lösungsmittelampulle enthält 17,7 mg Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Durchstechflasche mit Pulver: Weißes, lyophilisiertes Pulver
Ampulle mit Lösungsmittel: Klare, farblose Lösung

pH-Wert der fertigen Lösung: 3,0 bis 4,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung blutender Ösophagusvarizen
- Notfallbehandlung des hepatorenalen Syndroms Typ I wie definiert durch die ICA (Internationaler Club für Aszites) 2007 Kriterien

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Blutende Ösophagusvarizen:

Initial wird eine i.v.-Injektion von 2 mg Terlipressinacetat (10 ml, Inhalt von 2 Ampullen) alle 4 Stunden gegeben. Die Behandlung (2 mg Terlipressinacetat alle 4 Stunden) ist aufrecht zu erhalten, bis die Blutung während 24 Stunden steht. Diese Therapie ist in Anpassung an den Krankheitsverlauf auf 2 – 3 Tage zu beschränken. Falls erhebliche Nebenwirkungen auftreten oder bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg, kann nach der initialen Gabe die Dosis auf 1 mg Terlipressinacetat (5 ml, Inhalt von 1 Ampulle) alle 4 Stunden reduziert werden.

Die Dosis darf 2 mg Terlipressinacetat alle 4 Stunden nicht überschreiten; die tägliche Maximaldosis beträgt 12 mg Terlipressinacetat.

Hepatorenales Syndrom:

Anfangs wird eine i.v. Injektion von 1 mg Terlipressinacetat (5 ml, Inhalt von 1 Ampulle) alle 4 - 6 Stunden verabreicht. Diese Dosis kann auf ein Maximum von 2 mg Terlipressinacetat (10 ml, Inhalt von 2 Ampullen) alle 4 Stunden erhöht werden falls das Serumkreatinin nach 3 Tagen Behandlung nicht unter 25 % sinkt.

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).

Die Behandlung ist aufrecht zu erhalten bis das Serumkreatinin unter 133 µmol/l gesunken ist oder für maximal 14 Tage im Falle eines partiellen Ansprechens (Senkung des Serumkreatinins aber der Wert bleibt über 133 µmol/l) oder bei keinem Ansprechen.

Es sind Daten vorhanden, die zeigen, dass die gleichzeitige Anwendung von Terlipressin und 20 % humanem Albumin in einer Dosis von 20 - 40 g/Tag in der Behandlung des hepatorenalen Syndroms Typ 1 effektiver ist als eine Behandlung mit Terlipressin allein.

Ein Wiederauftreten des Syndroms ist nach Behandlungsende selten. Eine erneute Behandlung mit Terlipressin ist generell effektiv.

Kinder und Jugendliche:

Erfahrungen über die Anwendung bei Kindern liegen nicht vor, Glycylpressin wird daher für diese Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten:

Da keine Daten über die Anwendung bei älteren Patienten vorhanden sind, ist Terlipressin in dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion:

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht erforderlich; bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist Glycylpressin jedoch mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Hepatorenales Syndrom Typ 1

Beeinträchtigung der Leberfunktion

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).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

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).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Intravenöse Injektion oder i.v.- Infusion bei hepatorenalem Syndrom Typ 1 nach Lösung des Glycylpressin-Pulvers mit dem beigegebenen Lösungsmittel und visueller Kontrolle auf komplette Lösung.

Glycylpressin kann in Kombination mit einer komprimierenden Ballonsonde angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Glycylpressin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Vasopressin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ischämische kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese, da Terlipressin eine Ischämie induzieren kann

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Glycylpressin ist nicht zur Behandlung von spritzenden arteriellen Blutungen geeignet.

Glycylpressin darf nur mit dem beigegebenen Lösungsmittel gelöst werden, da Änderungen des pH-Wertes durch andere Lösungsmittel oder Infusionslösungen den Abbau des Wirkstoffes beschleunigen können.

Vor der Anwendung von Terlipressin für die Behandlung des hepatorenen Syndroms muss sichergestellt werden, dass die Patienten ein akutes funktionelles Nierenversagen haben und dass das funktionelle Nierenversagen nicht auf eine geeignete Plasmaexpansionstherapie anspricht.

Herz-, Lungen- und Gefäßerkrankungen

Vorsicht ist geboten bei Verwendung hoher Dosen bei Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose, Durchblutungsstörungen (v.a. Koronarstenose), Herzrhythmusstörungen, Hypertonie und Asthma bronchiale.

Bei Verabreichung hoher Dosen oder bei wiederholter Verabreichung ist zur Vermeidung einer Wasserintoxikation die Flüssigkeitszufuhr einzuschränken und auf eine eventuelle Hyponatriämie bzw. Hypokaliämie zu achten, vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Erkrankungen, welche sich durch eine Wasserretention verschlechtern (z.B. Herzinsuffizienz, Epilepsie).

Glycylpressin darf nur unter fortlaufender Kontrolle der Herz- und Kreislauffunktion bei Vorhandensein intensivmedizinischer Einrichtungen angewendet werden.

Eine zu starke (periphere) Vasokonstriktion kann durch Vasodilatoren aufgehoben werden (Hydralazin, Minoxidil, Nitroprussid, Diazoxid).

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

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 hepatorenen 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 hepatorenen 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 hepatorenen 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 hepatorenen 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 hepatorenenalen 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 hepatorenenalen 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 hepatorenenalen Syndroms Typ 1 behandelt wurden. Die Patienten sollten täglich auf Infektionszeichen oder -symptome überwacht werden. Bei Patienten mit septischem Schock mit geringem Herzminutenvolumen sollte Terlipressin nicht angewendet werden.

Beschwerden an der Injektionsstelle

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

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 Klasse IA und III Antiarrhythmika, Erythromycin, bestimmte Antihistaminika und trizyklische Antidepressiva oder Arzneimittel, die eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (z.B. einige Diuretika) verursachen können (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder, Jugendliche und ältere Patienten: Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen. Besondere Vorsicht ist bei älteren Patienten erforderlich, da keine Daten für eine Anwendung in diesen speziellen Patientengruppen vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,76 mmol Natrium (17,7 mg) pro Ampulle, entsprechend 1,53 mmol Natrium (35,4 mg) pro Dosis (10 ml, Inhalt von 2 Ampullen), entsprechend 1,8 % 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

Die hypotensive Wirkung von nicht-selektiven Betablockern auf die Portalvene wird durch Terlipressin verstärkt.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Glycylpressin - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit anderen vasokonstriktorisches Arzneimitteln ergibt sich ein synergistischer Effekt auf den Blutdruck, hingegen wird der blutdrucksenkende Effekt von Antihypertensiva abgeschwächt. Auch die Wirkung von Diuretika kann verringert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen (z.B. Propofol, Sufentanil), kann die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen

reduzieren. Diese Effekte beruhen auf einer reflexiven Inhibierung der Herzaktivität über den Nervus vagus durch den erhöhten Blutdruck.

Terlipressin kann ventrikuläre Arrhythmien einschließlich „Torsade de pointes“ (siehe Abschnitte 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 Klasse IA und III Antiarrhythmika, 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

Eine Behandlung mit Terlipressin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Es wurde gezeigt, dass eine Anwendung von Terlipressin bis zum 4. Schwangerschaftsmonat Uteruskontraktionen und einen erhöhten intrauterinen Druck zur Folge haben kann und die Durchblutung des Endometriums erheblich vermindern kann. Wegen der kontrahierenden Wirkung auf glatte Muskulatur kann Glycylpressin bis zum 4. Schwangerschaftsmonat abortiv wirken. Die Behandlung mit Glycylpressin kann einen schädlichen Einfluss auf die Schwangerschaft haben und beim Fötus zu irreparablen Schäden führen.

Spontane Fehlgeburten und Missbildungen wurden bei Kaninchen nach einer Behandlung mit Terlipressin beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Terlipressin in die Muttermilch übertritt. Der Übertritt von Terlipressin in die Muttermilch wurde nicht an Tieren untersucht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt oder unterbrochen wird oder ob die Therapie mit Terlipressin fortgesetzt oder unterbrochen wird, soll aufgrund des Nutzens des Stillens für den Säugling und des Nutzens der Terlipressin-Therapie für die Frau getroffen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien am Menschen zur Auswirkung auf die Fertilität durchgeführt. Tierstudien weisen auf keine schädigenden Effekte von Terlipressin auf die männliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde nach den folgenden Kriterien angegeben: 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.

MedDRA Organklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypokaliämie, Hyponatriämie	
Erkrankungen des		Kopfschmerzen		

Nervensystems				
Herzerkrankungen		Bradykardie	Vorhofflimmern Ventrikuläre Extrasystolen Tachykardie Myokardinfarkt Torsade de pointes Herzversagen Zyanose	
Gefäßerkrankungen		Vasokonstriktion Periphere Ischämie Hautblässe Blutdruckanstieg	Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Ateminsuffizienz ^a Dyspnoe ^a	Lungenödem ^a Atemnot ^a	Atemnot ^b Ateminsuffizienz ^b Respiratorisches Versagen, Lungenödem ^b	Dyspnoe ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen Diarrhoe	Übelkeit Erbrechen Intestinale Ischämie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautnekrosen	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Uterine Hyperaktivität Uterine Ischämie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Nekrose an der Injektionsstelle Thoraxschmerzen	
Infektionen und Schädlingsbefall		Sepsis/septischer Schock ^a		

^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 die Behandlung blutender Ösophagusvarizen.

Bei hohen Dosen ist ein antidiuretischer Effekt zu erwarten.

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 Abschnitt 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Das Risiko von schweren unerwünschten Wirkungen auf den Kreislauf steigt proportional mit der Dosis. Deshalb darf die empfohlene Dosis von 2 mg Terlipressinacetat alle 4 Stunden nicht überschritten werden.

Erhöhter Blutdruck bei Patienten mit bekannter Hypertonie kann mit 150 Mikrogramm Clonidin i.v. kontrolliert werden. Bei einer behandlungsbedürftigen Bradykardie wird Atropin eingesetzt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline; Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Hypophysenhinterlappenhormone (Vasopressin und Analoga)
ATC-Code: H01BA04

Terlipressin (Triglycyl-Lysin-Vasopressin), der Wirkstoff von Glycylpressin, ist ein synthetisches Analogon des natürlichen Hypophysenhinterlappenhormons Vasopressin. Terlipressin ist ein Prodrug mit einer teilweisen intrinsischen pharmakologischen Eigenaktivität. Terlipressin wird jedoch durch Enzymspaltung in den aktiven Metaboliten Lysin-Vasopressin (LVP) umgewandelt. LVP bleibt für 4-6 Stunden innerhalb des therapeutischen Konzentrationsbereiches.

Dosierungen von 1 mg und 2 mg Terlipressinacetat reduzieren effizient den venösen Portaldruck und führen zu einer markanten Vasokonstriktion. Die Reduktion des Portaldruckes und des Blutflusses durch die Vena azygos ist dosisabhängig. Bei einer Terlipressinacetat Dosis von 1 mg lässt die Wirkung nach 3 Stunden langsam nach, während mit 2 mg eine zuverlässige Wirkung über die gesamte Therapiedauer von 4 Stunden erzielt wird. 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.

Konsequenzen der verzögerten Freisetzung des aktiven Hormons sind:

- Wegfall des toxischen „Bolus-Effekts“ auf das Herz (keine Arrhythmien, keine Veränderung der Überleitung und der ST-Strecke im EKG, keine Beeinflussung des Herzminutenvolumens) und die Lungengefäße
- sehr geringe Freisetzung des Plasminogenaktivators
- keine ACTH-Freisetzung

In einer Schocksituation stellt Glycylpressin Blut aus der Peripherie bereit (Zentralisierungseffekt). Terlipressin erhöht den Tonus vasaler und extravasaler glatter Muskelzellen. Durch die Erhöhung des terminalen arteriellen Widerstandes kommt es zu einer Durchblutungsminderung 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.

Die Pathophysiologie des hepatorenen Syndroms Typ 1 beruht auf hämodynamischen Änderungen, die durch portale Hypertension bei einer fortgeschrittenen, dekompensierten Leberzirrhose eingeleitet werden. Terlipressin und seine Metaboliten bewirken über den Vasopressin-1a Rezeptor in der glatten Muskulatur eine viszerale arterielle Gefäßverengung, welche in einer Reduktion des portalen Drucks resultiert. Folglich wird eine Verbesserung der systemischen, zirkulierenden Funktion und eine Umverteilung des effektiven arteriellen Blutvolumens beobachtet. Die Senkung des portalen Drucks und die verbesserte systemische Zirkulation führen zur Unterdrückung der Aktivität des Renin-Angiotensin Systems und des sympathischen Nervensystems und erhöhen folglich die Perfusion der Nieren und die glomeruläre Filtration. Dadurch werden die kompensatorischen Mechanismen unterbrochen, die ausgelöst durch die zirrhotische, portale Hypertension und die viszerale Vasodilatation, eine exzessive Nierenvasokonstriktion hervorrufen und zum hepatorenen Syndrom Typ 1 führen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kontinuierliche intravenöse Infusion gegenüber intravenöser Bolusgabe bei der Behandlung des hepatorenen Syndroms 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 Typ 1 wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von Terlipressinacetat mit einer Anfangsdosis 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 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%).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik folgt einem 2 Kompartiment-Modell mit einer raschen Verteilungsphase.

Resorption

Terlipressin wird intravenös injiziert. Dies führt zu einer umgehenden systemischen Verfügbarkeit, die keiner Absorption bedarf.

Verteilung

Für die Verteilungsphase (bis 40 Minuten) wurde eine Plasma-Halbwertszeit von 12 Minuten errechnet. In Patienten mit Leberzirrhose und mit oder ohne gleichzeitigem hepatorenalem Syndrom liegt das Verteilungsvolumen in einem Bereich von 0,2 und 0,5 l/kg.

Biotransformation

Im Organismus wird durch enzymatische Abspaltung der Glycylreste langsam aktives Lysinvasopressin freigesetzt, sodass eine 2 – 5 Stunden dauernde Vasokonstriktion resultiert, im Gegensatz zu einer Wirkungsdauer von höchstens 20 Minuten des Lysin-Vasopressins. Die Konzentration des aktiven Metaboliten, Lysin-Vasopressin, steigt nach ca. 30 Minuten nach dem i.v. Bolus von Terlipressin an und erreicht maximale Level zwischen 60 und 120 Minuten nach der Verabreichung von Terlipressin.

Elimination

Die mittlere Plasma-Halbwertszeit des Terlipressins beträgt 24 ± 2 Minuten. Terlipressin wird nach einer i.v. Bolus-Injektion entsprechend einer Kinetik 2. Ordnung ausgeschieden. 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. Die Eliminations-Halbwertszeit von Terlipressin beträgt ungefähr 40 Minuten in Patienten mit Leberzirrhose mit oder ohne gleichzeitigem hepatorenalem Syndrom und die metabolische Clearance liegt in einem Bereich von 5 und 9 ml/kg/min.

Linearität

Terlipressin weist einen dosisabhängigen und in etwa proportionalen Anstieg der gesamten Exposition (AUC) nach einer einmaligen i.v. Injektion in einem Dosisbereich von 5 und 30 µg/kg in gesunden Testpersonen (n=2-14 Testpersonen pro Dosisgruppe) auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zu Toxizität bei akuter und wiederholter Gabe und zu Genotoxizität zeigen keine spezielle Gefährdung für Menschen.

Bei Anwendung von Terlipressin in Dosierungen, die in Menschen üblich sind, wurden nur solche Effekte beobachtet, die der pharmakologischen Aktivität des Wirkstoffs zugeschrieben werden können. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten aus Tierstudien vor. Da aber die Anwendung von Terlipressin intravenös erfolgte, kann in den Tierstudien von einer vielfachen, systemischen Exposition im Vergleich zur Maximaldosis im Menschen ausgegangen werden.

In einer embryo-foetalen Studie in Ratten wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen von Terlipressin beobachtet, während in Kaninchen spontane Fehlgeburten auftraten, die wahrscheinlich durch maternale Toxizität hervorgerufen wurden. Anomalien in der Knochenbildung wurden in einer geringen Zahl der Foeten und ein einzelner Fall von Palatoschisis beobachtet.

In einer Fertilitätsstudie in Ratten, in denen Terlipressin-behandelte Männchen mit unbehandelten Weibchen gepaart wurden, gab es keine Effekte auf die Anzahl an Begattungen und die Frequenz von Befruchtungen, allerdings war die Anzahl der Nachkommen pro Tier geringer. Testikuläre Atrophie und Beeinträchtigungen der Spermio-genese, die in männlichen Ratten nach einer dreiwöchigen Behandlung mit Terlipressin beobachtet wurden, konnten nicht bestätigt werden. Es wurden auch keine veränderten testikulären Wirkungen in Toxizitätsstudien bei wiederholter Verabreichung in Ratten und Rattenwelpen festgestellt.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Terlipressin durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Mannitol, Salzsäure - Lösung

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Salzsäure - Lösung, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Glas (hydrolytische Klasse I) mit Bromobutyl-Gummistopfen und Lösungsmittelampulle aus Klarglas.

Packungen zu 1(5) Durchstechflaschen mit Pulver und 1(5) Brechampullen mit Lösungsmittel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Glycylpressin sollte unmittelbar nach dem Herstellen der Injektionslösung verabreicht werden. Die Lösung sollte nicht verabreicht werden, wenn sie Partikel enthält oder nicht klar ist.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 16.732

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.Mai 1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.