

Terlipressin SUN 0,1 mg/ml Injektionslösung



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Terlipressin SUN 0,1 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle enthält 1 mg Terlipressinmonoacetat 5 H₂O in 8,5 ml Injektionslösung, entsprechend 0,85 mg Terlipressin.

Jeder ml enthält 0,12 mg Terlipressinmonoacetat 5 H₂O, entsprechend 0,1 mg Terlipressin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium
Jede Ampulle enthält 1,142 mmol (26,272 mg) Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung, mit pH zwischen 3,7 und 4,2 und einer Osmolalität zwischen 290 und 360 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Terlipressin SUN wird angewendet zur Behandlung von Ösophagusvarizenblutungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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.

Erwachsene

Die empfohlene Initialdosis beträgt 1-2 mg Terlipressinmonoacetat 5 H₂O* (entsprechend 8,5-17 ml Injektionslösung) 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 Terlipressinmonoacetat 5 H₂O (8,5 ml)
- Körpergewicht zwischen 50 kg und 70 kg: 1,5 mg Terlipressinmonoacetat 5 H₂O (12,75 ml)
- Körpergewicht über 70 kg: 2 mg Terlipressinmonoacetat 5 H₂O (17 ml)

Nach der ersten Injektion kann die Dosis auf 1 mg Terlipressinmonoacetat 5 H₂O alle 4 bis 6 Stunden reduziert werden.

Als Richtwert für eine tägliche Maximaldosis von Terlipressin SUN gilt 120 µg/kg Körpergewicht.

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

*1-2 mg Terlipressinmonoacetat 5 H₂O, entsprechend 0,85-1,7 mg Terlipressin.

Terlipressin SUN 0,1 mg/ml Injektionslösung



Ältere Patienten

Terlipressin SUN sollte bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Aufgrund der unzureichenden Erfahrung hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit einer Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird Terlipressin SUN für diese Altersgruppen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Niereninsuffizienz

Terlipressin SUN sollte nur mit Vorsicht bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Terlipressin SUN sollte in den folgenden Fällen nur mit Vorsicht und unter strenger Überwachung des Patienten eingesetzt werden:

- Septischer Schock
- Asthma bronchiale, Ateminsuffizienz
- Unbehandelte Hypertonie
- Zerebrale oder periphere Gefäßerkrankungen
- Herzrhythmusstörungen
- Akutes Koronarsyndrom, Koronarinsuffizienz oder vorausgegangener Myokardinfarkt
- Chronische Niereninsuffizienz
- Ältere Patienten über 70 Jahre, da die Erfahrungen in dieser Gruppe begrenzt sind.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

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.

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

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

Terlipressin hat keinen Effekt bei arteriellen Blutungen.

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

Terlipressin SUN 0,1 mg/ml Injektionslösung



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 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).

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 verfügbar sind.

Dieses Arzneimittel enthält 15,7 mmol (oder 361 mg) Natrium in einer maximalen Einzeldosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Terlipressin verstärkt den blutdrucksenkenden Effekt von nicht-selektiven β -Blockern auf die Pfortader. Die durch die Behandlung verursachte Senkung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens ist auf die Hemmung der reflexogenen Herzaktivität durch den Vagusnerv zurückzuführen als Folge des angestiegenen Blutdrucks. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, 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 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

Die Anwendung von Terlipressin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da Terlipressin Uteruskontraktionen und steigenden Druck im Inneren des Uterus in der frühen Schwangerschaft verursachen und die Uterusdurchblutung 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).

Terlipressin sollte daher, insbesondere im ersten Schwangerschaftsdrittel, nur bei einer lebensbedrohlichen Indikation auf Basis einer Einzelfallentscheidung angewendet werden, wenn die Blutung der Ösophagusvarizen durch die endoskopische Therapie nicht kontrolliert werden kann.

Terlipressin SUN 0,1 mg/ml Injektionslösung



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 den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Eine Entscheidung über die Fortführung oder den Abbruch des Stillens bzw. die Fortführung oder den Abbruch der Therapie mit Terlipressin sollte den Nutzen des Stillens für das Kind und den Nutzen der Therapie mit Terlipressin für die Mutter in Betracht ziehen.

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 Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Bei der Therapie von Ösophagusvarizenblutungen mit Terlipressin (1 mg intravenös und mehr) können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyponatriämie, wenn der Flüssigkeitshaushalt nicht überwacht wird

Sehr selten: Hyperglykämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Auslösung eines Anfallsleidens

Sehr selten: Schlaganfall

Herzerkrankungen

Häufig: ventrikuläre und supra-ventrikuläre Arrhythmien, Bradykardie, Ischämiezeichen im EKG

Gelegentlich: 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, Myokardinsuffizienz, „Torsade de Pointes“

Sehr selten: Myokardischämie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie, Hypotonie, periphere Ischämie, periphere Vasokonstriktion, Gesichtsblassse

Gelegentlich: intestinale Ischämie, periphere Zyanose, Hitzewallungen

Terlipressin SUN 0,1 mg/ml Injektionslösung



Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Thoraxschmerz, Bronchospasmus, Atemnot, respiratorische Insuffizienz
Selten: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: vorübergehende krampfartige Bauchschmerzen, vorübergehende Diarrhoe
Gelegentlich: vorübergehende Übelkeit, vorübergehendes Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautblässe
Gelegentlich: Lymphangitis, Hautnekrose ohne Bezug zum Verabreichungsort

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: krampfartige Unterleibsschmerzen (bei Frauen)

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Gelegentlich: Uteruskonstriktion, verminderter uteriner Blutfluss

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: lokale Hautnekrosen

Im Rahmen klinischer Studien und 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).

Im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung wurde über einige Fälle von Hautischämie und Nekrose ohne Bezug zur Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Terlipressin SUN 0,1 mg/ml Injektionslösung



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 Ösophagusmuskulatur mit konsekutiver Kompression der Ösophagusvarizen.

Aus dem inaktiven Pro-Hormon Terlipressin wird das bioaktive Lysin-Vasopressin langsam freigesetzt. Die metabolische Elimination läuft parallel über einen Zeitraum von 4-6 Stunden ab. Daher bleiben die Konzentrationen oberhalb der minimal wirksamen Konzentration und unterhalb der toxischen Konzentration.

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 Wandwiderstandes 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. Die Muskulatur der Ösophaguswand kontrahiert ebenfalls, wodurch experimentell erzeugte Varizen 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 normovolämi- schen 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 hämodynami- schen Wirkung. Der Blutdruck steigt systolisch und diastolisch leicht. Bei Patienten mit einer renalen Hypertonie und allgemeiner Gefäßsklerose wurden stärkere Blutdruckanstiege beobachtet.

Herz

Alle Studien haben gezeigt, dass unter Terlipressin, selbst unter der höchsten Dosis, keine kardiotoxi- schen Effekte zu beobachten waren. Eine Beeinflussung des Herzens, wie Bradykardie, Herzrhythmus- störungen, Koronarinsuffizienz, kommt vermutlich reflektorisch oder direkt durch die gefäßkontrahie- renden 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 Durchblu- tungsminde- rung der Haut. Alle Studien berichten über eine deutliche sichtbare Körper- und Gesichts- blässe.

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.

Terlipressin SUN 0,1 mg/ml Injektionslösung



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i.v. Bolus-Injektion wird Terlipressin entsprechend einer Kinetik 2. Ordnung eliminiert. Für die Verteilungsphase (0-40 Minuten) wurde eine Plasmahalbwertszeit von 8-12 Minuten, für die Eliminationsphase (40-180 Minuten) eine Halbwertszeit von 50-80 Minuten berechnet. Die Freisetzung von Lysin-Vasopressin wird mindestens für 180 Minuten aufrechterhalten. Durch Abspaltung der Glycyl-Reste wird langsam das Hormon Lysin-Vasopressin freigesetzt, das nach 120 Minuten seine maximale Konzentration erreicht. 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. Im für den Menschen relevanten Dosisbereich wurden bei Tieren nur Effekte beobachtet, die auf die pharmakologische Aktivität des Terlipressins zurückzuführen sind.

In Tierstudien beobachtete Nebenwirkungen, die möglicherweise für die klinische Anwendung relevant sind, waren wie folgt:

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 bedingt durch die maternale Toxizität. Ferner wurden Ossifikationsstörungen in einer kleinen Anzahl von Feten sowie ein einzelner Fall einer Gaumenspalte beobachtet.

Karzinogenitätsstudien sind mit Terlipressin nicht durchgeführt worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Natriumchlorid
Essigsäure 99 % (zur pH-Einstellung)
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

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Terlipressin SUN 0,1 mg/ml Injektionslösung



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Terlipressin SUN ist in einer 10 ml OPC-Ampulle aus klarem Typ I Glas mit einem blauen Punkt und einem grünen Ring erhältlich.

Packungsgröße: 5 x 8,5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info.de@sunpharma.com
Internet: www.sunpharma.com/germany

8. ZULASSUNGSNUMMER

99796.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.12.2017

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V02-00