

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

GLYCYLPRESSIN 1 mg  
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung  
einer Injektionslösung

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-  
standteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung  
einer Injektionslösung

Pulver (Durchstechflasche):  
Weißes lyophilisiertes Pulver

Lösungsmittel (Ampulle):  
Klare, farblose Lösung

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Ösophagusvarizenblutungen

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

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

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

Art der Anwendung

GLYCYLPRESSIN wird im beigefügten Lö-  
sungsmittel gelöst und intravenös verab-  
reicht.

Die Dauer der Anwendung beträgt 2 bis  
3 Tage.

**Ältere Patienten**

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

**Kinder und Jugendliche**

Erfahrungen über die Anwendung bei Kin-  
dern und Jugendlichen liegen nicht vor.  
GLYCYLPRESSIN sollte daher bei Kindern

und Jugendlichen nicht angewendet werden  
(siehe 4.4)

**Niereninsuffizienz**

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

**Leberinsuffizienz**

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist eine  
Anpassung nicht erforderlich.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff  
oder einen der in Abschnitt 6.1 genann-  
ten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft
- Septischer Schock bei Patienten mit ge-  
ringer kardialer Leistung

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

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

- septischer Schock
- Asthma bronchiale, Ateminsuffizienz
- unbehandelte Hypertonie
- zerebrale, koronare und periphere Gefäß-  
erkrankungen (z. B. fortgeschrittene Ar-  
teriosklerose)
- vorbestehendes Anfallsleiden (Krampfan-  
fälle)
- Herzrhythmusstörungen
- Herzerkrankungen
- Koronarinsuffizienz oder vorausgegan-  
gener Myokardinfarkt
- chronische Niereninsuffizienz
- ältere Patienten über 70 Jahre, da die  
Erfahrungen in dieser Gruppe begrenzt  
sind.

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

Aufgrund der schwachen antidiuretischen  
Wirkung von GLYCYLPRESSIN (nur noch  
etwa 3 % der antidiuretischen Wirkung des  
nativen Vasopressins) ist besonders bei Pa-  
tienten mit bereits bestehenden Störungen  
des Elektrolythaushaltes auf eine mögliche  
Hyponatriämie und Hypokaliämie zu achten.

Während der Behandlung sollten der Blut-  
druck, die Herzfrequenz und das EKG sowie  
der Flüssigkeitshaushalt beobachtet werden.

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

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

GLYCYLPRESSIN hat keinen Effekt bei ar-  
teriellen Blutungen.

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

Hautnekrose

Im Rahmen von Erfahrungen nach der  
Markteinführung wurden einige Fälle von

Hautischämie und Nekrose ohne Bezug  
zur Injektionsstelle berichtet (siehe Ab-  
schnitt 4.8). Patienten mit peripherem ve-  
nösen Bluthochdruck oder krankhafter Fett-  
leibigkeit 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 Er-  
fahrungen nach der Markteinführung wurden  
einige Fälle von QT-Intervall-Verlängerung  
und ventrikulären Arrhythmien einschließlich  
„Torsade de pointes“ berichtet (siehe Ab-  
schnitt 4.8). In den meisten Fällen wiesen  
die Patienten prädisponierende Faktoren  
wie Basalverlängerung des QT-Intervalls,  
Elektrolytanomalien (Hypokaliämie, Hypo-  
magnesiämie) auf oder hatten eine Medi-  
kation mit einem ebenfalls das QT-Intervall  
verlängernden Effekt. Daher sollte Terlipres-  
sin nur mit besonderer Vorsicht bei Patien-  
ten angewendet werden, die in der Vorge-  
schichte QT-Intervall-Verlängerungen, Elek-  
trolytanomalien aufweisen oder gleichzeitig  
Arzneimittel einnehmen, die das QT-Inter-  
vall verlängern können, wie Antiarrhythmika  
der Klassen IA und III, Erythromycin, be-  
stimmte Antihistaminika und trizyklische An-  
tidepressiva oder Arzneimittel, die eine Hy-  
pokaliämie 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 älte-  
ren Personen vor; daher sollte Terlipressin  
mit besonderer Vorsicht bei dieser Patien-  
tengruppe eingesetzt werden. Es gibt keine  
Dosierungsempfehlungen für ältere Perso-  
nen.

Aufgrund fehlender Daten und mangelnder  
Erfahrung soll GLYCYLPRESSIN nicht  
bei Kindern und Jugendlichen angewendet  
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 blutdrucksenken-  
den Effekt von nicht-selektiven  $\beta$ -Blockern  
auf die Pfortader. Die durch die Behandlung  
verursachte Senkung der Herzfrequenz und  
des Herzminutenvolumens ist auf die Hem-  
mung der reflexogenen Herzaktivität durch  
den Vagusnerv zurückzuführen als Folge des  
gestiegenen Blutdrucks. Die gleichzeitige  
Gabe von Medikamenten, von denen be-  
kannt ist, dass sie eine Bradykardie verur-  
sachen (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

# GLYCYLPRESSIN 1 mg

**FERRING**  
ARZNEIMITTEL

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 Abschnitte 4.3 und 5.3).

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

Nach Behandlung mit GLYCYLPRESSIN zeigten Kaninchen Spontanaborte und Missbildungen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Terlipressin in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Terlipressin in die Muttermilch wurde an

Tieren nicht untersucht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es ist zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Terlipressin verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten in klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen (Häufigkeit 1 – 10 %) sind Blässe, erhöhter Blutdruck, Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und Kopfschmerzen.

Die antidiuretische Wirkung von Terlipressin kann eine Hyponatriämie verursachen, wenn der Flüssigkeitshaushalt nicht kontrolliert wird.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 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)

Bei der Therapie von Ösophagusvarizenblutungen mit GLYCYLPRESSIN (1 mg i. v. und mehr) können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Siehe Tabelle

Im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung ist von einigen Fällen von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulären Arrhythmien einschließlich „Torsade de pointes“ berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

MedDRA-Organklasse	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)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyponatriämie			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Auslösung eines Anfallsleidens		Schlaganfall
Herzerkrankungen	Bradykardie, ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmie, Ischämiezeichen im EKG	Akuter Blutdruckanstieg, insbesondere bei Patienten, die bereits an Bluthochdruck leiden (fällt im Allgemeinen spontan wieder ab), Tachykardie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Flüssigkeitsüberladung mit Lungenödem, Torsade de pointes, Herzinsuffizienz		Myokardischämie
Gefäßerkrankungen	Periphere Vasokonstriktion, periphere Ischämie, Hypertonie, Blässe der Haut, Hypotonie	Intestinale Ischämie, periphere Zyanose, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Atemnot, schmerzhaftes Atmen, Thoraxschmerz, Bronchospasmus, Ateminsuffizienz, Atemstillstand	Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Krampfartige Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe	Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blässe	Lymphangitis, Hautnekrosen		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen		Uteriner Hypertonus, uterine Ischämie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Nekrosen an der Injektionsstelle		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Krampfartige Unterleibschmerzen (bei Frauen)			

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 nicht überschritten werden, da das Risiko für schwerwiegende Kreislaufstörungen dosisabhängig ist.

Erhöhter Blutdruck bei Patienten mit bekannter Hypertonie kann mit 150 µg Clonidin i. v. kontrolliert werden.

Eine behandlungsbedürftige Bradykardie sollte mit Atropin behandelt werden.

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Systemische Hormonpräparate, Hypophysenhinterlappenhormone, Vasopressin und Analoga  
ATC-Code: H01 BA04

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 Ösophagmuskulatur 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.

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

#### Gastrointestinales System:

Terlipressin erhöht den Tonus vasaler und extravasaler 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.

#### Niere:

Terlipressin hat nur noch etwa 3% der antidiuretischen Wirkung von nativem Vasopressin. Diese Restaktivität ist klinisch ohne Bedeutung. Die Durchblutung der Niere verändert sich im normovolämischen Zustand nicht signifikant. Im hypovolämischen Zustand wird dagegen die renale Durchblutung gesteigert.

#### Blutdruck:

Unter Terlipressin kommt es zu einer langsam einsetzenden, 2–4 Stunden anhaltenden hämodynamischen Wirkung. Der Blutdruck steigt systolisch und diastolisch leicht. In Fällen einer renalen Hypertonie und allgemeiner Gefäßsklerose wurden stärkere Blutdruckanstiege beobachtet.

#### Herz:

In allen bisherigen Untersuchungen mit Terlipressin, selbst unter höchster Dosierung, waren keine kardiotoxischen Effekte zu beobachten. Eine Beeinflussung des Herzens (Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Koronarinsuffizienz) kommt vermutlich reflektorisch oder direkt durch die gefäßkontrahierenden Wirkungen von Terlipressin zustande.

#### Uterus:

Unter Terlipressin wird die Durchblutung des Myo- und Endometriums stark vermindert.

#### Haut:

Terlipressin verursacht durch seine vaso- konstriktorische Wirkung auch eine erhebliche Minderdurchblutung der Haut, die sich in einer deutlich sichtbaren Körper- und Gesichtsblassheit der Patienten äußert.

Insgesamt stehen die hämodynamische Wirkung und die Wirkung auf die glatte Muskulatur bei der Pharmakologie von Terlipressin im Vordergrund. Die zentralisierende Wirkung im hypovolämischen Zustand ist ein erwünschter Nebeneffekt bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutungen.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mittlere Plasma-Halbwertszeit des Terlipressins beträgt  $24 \pm 2$  Minuten. Terlipressin wird nach einer i. v. Bolus-Injektion entsprechend einer Kinetik 2. Ordnung ausgeschieden. Für die Verteilungsphase (bis 40 Minuten) wurde eine Plasma-Halbwertszeit von 12 Minuten errechnet. Das Hormon Lysin-Vasopressin wird durch Abspaltung der Glycyl-Reste langsam freigesetzt und erreicht nach 120 Minuten seine maximale

Konzentration. Im Urin findet sich nur 1% des injizierten Terlipressins. Dies läßt auf einen nahezu vollständigen Abbau durch Endo- und Exopeptidasen der Leber und Niere schließen.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Karzinogenitätsstudien sind mit Terlipressin nicht durchgeführt worden. Im für den Menschen relevanten Dosisbereich wurden bei Tieren nur Effekte beobachtet, die auf den Mechanismus der pharmakologischen Wirkung von Terlipressin zurückzuführen sind. Es sind keine pharmakokinetischen Daten von Tieren verfügbar, um sie mit den Plasmakonzentrationen beim Menschen, bei denen diese Wirkungen auftraten, zu vergleichen, da die Verabreichung jedoch intravenös erfolgt, kann eine substanzelle systemische Exposition angenommen werden.

Eine embryo-fetale Studie an Ratten zeigte keine Nebenwirkungen von Terlipressin, bei Kaninchen traten jedoch Aborte auf, die wahrscheinlich mit maternaler Toxizität zusammenhängen, und es gab Verknöcherungsanomalien bei einer geringen Anzahl Föten sowie einen Einzelfall von Gaumenspalte.

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

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

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt geworden.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

Die gebrauchsfertige Terlipressin-Lösung ist sofort zu verwenden.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht über 25 °C lagern.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 5 Durchstechflaschen mit Pulver + 5 Ampullen mit Lösungsmittel

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

### 7. Inhaber der Zulassung

FERRING GmbH  
Wittland 11  
24109 Kiel

# GLYCYLPRESSIN 1 mg

**FERRING**

ARZNEIMITTEL

**Mitvertreiber**

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

**8. Zulassungsnummer(n)**

389.01.00

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

20.02.1981/18.06.2001

**10. Stand der Information**

April 2015

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

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

---

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt