

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Haemopressin 1 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält: 1 mg Terlipressindiacetat 5 H₂O (entsprechend 0,85 mg Terlipressin)
1 ml der gebrauchsfertigen Lösung enthält 0,2 mg Terlipressindiacetat 5 H₂O

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Weißes bis fast weißes Pulver und eine klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Ösophagusvarizenblutung

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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

Einleitend werden 1–2 mg Terlipressindiacetat 5 H₂O (äquivalent zu 1–2 Durchstechflaschen Haemopressin) verabreicht.

Abhängig vom Körpergewicht des Patienten kann die Dosis wie folgt angepasst werden:

- Körpergewicht unter 50 kg: 1 mg.
- Körpergewicht zwischen 50 kg und 70 kg: 1,5 mg.
- Körpergewicht über 70 kg: 2 mg.

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

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

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

Haemopressin wird im beigefügten Lösungsmittel gelöst und intravenös verabreicht. Die intravenöse Injektion sollte innerhalb einer Minute verabreicht werden. Zur weiteren Verdünnung siehe Abschnitt 6.6.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- Septischer Schock
- Asthma bronchiale, Ateminsuffizienz
- unbehandelte Hypertonie
- Cerebrale und periphere Gefäßerkrankungen
- Herzrhythmusstörungen
- 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- und 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.

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-Interval-Verlänge-

rung 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-Interval-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.

Nach der Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält das Arzneimittel Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro 5 ml, d. h. es ist praktisch natriumfrei.

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 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 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).

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Terlipressin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die Ausscheidung von Terlipressin in die Muttermilch wurde auch 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 (≥ 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 der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyponatriämie

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
Sehr selten: Myokardischämie
Nicht bekannt: Myokardinsuffizienz, Torsade de Pointes

Gefäßerkrankungen

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

Gelegentlich: intestinale Ischämie, periphere Zyanose, Hitzewallungen

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

Nicht bekannt: Hautnekrose ohne Bezug zum Verabreichungsort

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Krampfartige Unterleibsschmerzen (bei Frauen)

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: Uteruskonstriktion, verminderter uteriner Blutfluss

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: lokale Hautnekrosen

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

4.9 Überdosierung

Die empfohlene Dosis sollte in keinem Fall überschritten werden, da das Risiko schwerer Durchblutungsstörungen dosisabhängig ist.

Eine akute hypertensive Krise, insbesondere bei Patienten mit bekanntem Bluthochdruck, kann durch die Gabe eines alpha-Blockers vom Vasodilatations-Typ, z. B. 150 Mikrogramm Clonidin intravenös, kontrolliert werden.

Eine behandlungsbedürftige Bradykardie sollte mit Atropin behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Systemische Hormonpräparate, Hypophysenhinterlappenhormone, Vasopressin und Analoga

ATC-Code: H01BA04

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

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

Gastrointestinales System:

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. Gleichzeitig kontrahiert sich die Darmmuskulatur, woraus eine gesteigerte Peristaltik resultiert. Ferner konnte gezeigt werden, dass sich auch die Muskulatur der Ösophaguswand kontrahiert und experimentell erzeugte Varizen dadurch abgeschnürt werden.

Nieren:

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

Blutdruck:

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

Herz:

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

Uterus:

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

Haut:

Terlipressin verursacht durch seine vaso-konstriktorische Wirkung auch eine erhebliche Durchblutungsminderung der Haut. Alle Studien berichteten über eine deutlich sichtbare Körper- und Gesichtsblassheit ihrer Patienten.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i. v. Bolus-Injektion wird Terlipressin entsprechend einer Kinetik 2. Ordnung eliminiert. Für die Verteilungsphase (0–40 min.) wurde eine Plasma-Halbwertszeit von 8–12 Minuten, für die Eliminationsphase (40–180 min.) eine Halbwertszeit von 50–80 Minuten berechnet. Die Freisetzung von Lysin-Vasopressin wird mindestens für 180 Minuten aufrecht erhalten. 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 Haemopressin im ersten Trimenon abortiv wirken.

Eine embryo-foetale Studie in Ratten zeigte keine unerwünschten Wirkungen mit Terlipressin. In Kaninchen traten Aborte auf, wahrscheinlich bedingt durch die maternale Toxizität. Ferner wurden Knochenbildungsstörungen in einer kleinen Anzahl von Foeten sowie ein einzelner isolierter Fall einer Gaumenspalte beobachtet.

Karzinogenitätsstudien sind mit Terlipressin nicht durchgeführt worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält: D-Mannitol (Ph. Eur.) Essigsäure (zur pH Einstellung)

Jede Lösungsmittelampulle enthält: Natriumchlorid Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 24 Monate
 Die gebrauchsfertige Haemopressin-Lösung ist sofort zu verwenden.
 Vom mikrobiologischen Gesichtspunkt sollte das Produkt sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver:
 Farblose Durchstechflaschen aus Typ I Glas, verschlossen mit einem Gummistopfen aus Bromobutyl und einer Aluminiumbördelung mit „Flip-off“-Kappe
 Jede Durchstechflasche enthält 11 mg Pulver.

Lösungsmittel:
 Farblose, zugeschmolzene Ampullen aus Typ I Glas
 Jede Ampulle enthält 5 ml Lösungsmittel.

Packungsgrößen:
 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Ampulle mit Lösungsmittel **[N 1]**
 5 Durchstechflaschen mit Pulver und 5 Ampullen mit Lösungsmittel **[N 1]**

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver nur in dem beigefügten Lösungsmittel auflösen.

Herstellung der Injektionslösung

Den gesamten Inhalt der Lösungsmittelampulle langsam der Durchstechflasche mit dem Pulver zufügen und die Durchstechflasche sanft rollen bis sich das Pulver vollständig gelöst hat. Das Pulver sollte sich innerhalb von 10 Sekunden auflösen. Es entsteht eine klare, farblose Lösung.
 Eine weitere Verdünnung auf 10 ml mit steriler Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) zur Injektion ist möglich.

Zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Lösung entsorgen.

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden.

Verwenden Sie Haemopressin nicht, wenn Sie folgendes bemerken

- dass sich das Pulver nicht im beigefügten Lösungsmittel löst
- dass sich die Lösung nach dem Auflösen des Pulvers verfärbt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Acorus Therapeutics Ltd.
 Office Village
 Chester Business Park
 Chester
 CH4 9QZ Vereinigtes Königreich

Tel.-Nr.: +44 (0) 1244 625150
 Fax-Nr.: +44 (0) 1244 625151

Mitvertreiber in Deutschland:
 Sintetica GmbH
 Weißenburger Straße 28
 D-63739 Aschaffenburg
 Tel.-Nr.: 06021/44786-0
 Fax-Nr.: 06021/44786-29
 e-mail: kontakt@sintetica.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

62781.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZU- LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07/06/2006

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt