



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Terlipressin Inresa 1 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle mit 8,5 ml Lösung enthält 1,0 mg Terlipressinacetat (1:2), entsprechend 0,85 mg Terlipressin.

Jeder ml enthält 0,12 mg Terlipressinacetat (1:2), entsprechend 0,1 mg Terlipressin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium.

Jede Ampulle enthält 1,33 mmol (30,6 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung blutender Ösophagusvarizen

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 Gabe von Terlipressin zur Behandlung von Ösophagusvarizen in der Regel als Zusatztherapie zur endoskopischen Blutstillung.

Erwachsene

Initial werden 1 – 2 mg Terlipressinacetat (1:2) (entsprechend 1 – 2 Ampullen Terlipressin Inresa) gegeben.

In Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten kann die Dosierung wie folgt angepasst werden:

- Körpergewicht unter 50 kg: 1,0 mg (1 Ampulle zu 8,5 ml)
- Körpergewicht 50 kg bis 70 kg: 1,5 mg (1,5 Ampullen zu je 8,5 ml)
- Körpergewicht über 70 kg: 2 mg (2 Ampullen zu je 8,5 ml).

Nach der initialen Injektion kann die Dosierung auf 1,0 mg alle 4 bis 6 Stunden reduziert werden.

Als Richtwert für die tägliche Höchstdosis Terlipressin Inresa gilt 120 µg/kg Körpergewicht.

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

Terlipressin Inresa wird intravenös injiziert und sollte über eine Minute appliziert werden.

Ältere Patienten

Terlipressin Inresa sollte bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind, nur mit Vorsicht 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 Terlipressin Inresa für diese Altersgruppen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist eine Dosisanpassung nicht 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

Die Anwendung des Arzneimittels sollte grundsätzlich einer fachärztlichen Überwachung in Einrichtungen mit der Möglichkeit zu regelmäßigen Kontrollen von Herz-Kreislauf-System, Blutbild und Elektrolytstatus vorbehalten bleiben.

Terlipressin Inresa soll in folgenden Fällen nur mit Vorsicht und unter strenger Überwachung des Patienten eingesetzt werden:

- septischer Schock
- Asthma bronchiale, Ateminsuffizienz
- unzureichend eingestellte Hypertonie
- zerebrale oder periphere Gefäßerkrankungen
- Herzrhythmusstörungen
- Herzinsuffizienz
- Koronarinsuffizienz oder vorausgegangener Myokardinfarkt
- chronische Niereninsuffizienz
- ältere Patienten über 70 Jahre, da die Erfahrungen in dieser Gruppe begrenzt sind
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Ferner reagieren hypovolämische Patienten häufig mit einer verstärkten Vasokonstriktion und atypischen kardialen Reaktionen.

Aufgrund der schwachen antidiuretischen Wirkung von Terlipressin (nur 3 % der antidiuretischen Wirkung des nativen Vasopressins) ist insbesondere bei Patienten mit bereits bestehenden Störungen des Elektrolythaushalts auf eine mögliche Hyponatriämie und Hypokaliämie zu achten.

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

Terlipressin hat keine Wirkung auf arterielle Blutungen.

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

Hautnekrosen

Im Rahmen von Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen wurden mehrere Fälle von Hautischämien und -nekrosen ohne Bezug zur Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit peripheren Hypertonie oder krankhafter Adipositas scheinen eine höhere Tendenz für diese Reaktion aufzuweisen. Daher sollte Terlipressin bei diesen Patienten nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Torsades de pointes

Im Rahmen von klinischen Studien und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen wurden mehrere Fälle von QT-Intervallverlängerungen und ventrikulären Arrhythmien einschließlich „Torsade de pointes“ berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In den meisten Fällen wiesen die Patienten prädisponierende Faktoren wie vorbestehende Verlängerung des QT-Intervalls, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) oder Behandlung mit Arzneimitteln mit ebenfalls QT-verlängernder Wirkung auf. Daher sollte Terlipressin nur mit äußerster Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die in der Vorgeschichte QT-Intervall-Verlängerungen, Elektrolytstörungen aufweisen oder gleichzeitig Arzneimittel erhalten, 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) hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen:

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Kindern, Jugendlichen und älteren Patienten, da in diesen besonderen Patientengruppen nur begrenzte Erfahrungen vorliegen und keine Angaben zu Dosierungsempfehlungen gemacht werden können.

Dieses Arzneimittel enthält 1,33 mmol (30,6 mg) Natrium pro Ampulle mit 8,5 ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Terlipressin verstärkt den blutdrucksenkenden Effekt von nichtselektiven β -Blockern auf die Pfortader. Die durch die Behandlung verursachte Senkung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens kann auf die Hemmung der reflexogenen Herzaktivität durch den Vagusnerv als Folge des gestiegenen Blutdrucks zurückgeführt werden. Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie induzieren (z. B. Propofol, Sufentanil), kann eine schwere Bradykardie auslösen.

Terlipressin kann ventrikuläre Arrhythmien einschließlich „Torsade de pointes“



auslösen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Daher sollte Terlipressin nur mit äußerster Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, 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) hervorrufen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Terlipressin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da es nachweislich Uteruskontraktionen und erhöhten intrauterinen Druck während der Frühschwangerschaft verursacht und den uterinen Blutfluss verringern kann. Terlipressin kann schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft und den Fetus haben. Nach Behandlung mit Terlipressin zeigten Kaninchen Spontanaborte und Missbildungen (siehe Abschnitt 5.3).

Terlipressin Inresa sollte daher insbesondere im ersten Trimenon nur bei vitaler Indikation nach Einzelfallentscheidung angewendet werden, wenn die Blutung durch eine endoskopische Therapie nicht zum Stehen gebracht werden kann.

Stillzeit

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

Bei der Entscheidung darüber, ob die Patientin das Stillen fortsetzt/unterbricht oder ob die Behandlung mit Terlipressin fortgesetzt/unterbrochen wird, sollten die Vorteile des Stillens für das Kind und die Vorteile der Behandlung mit Terlipressin für die Patientin 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 Behandlung blutender Ösophagusvarizen mit Terlipressin Inresa (1,0 mg intravenös und mehr) kann mit den in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen einhergehen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: ≥ 1/10
- Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100
- Selten: ≥ 1/10.000, < 1/1.000
- Sehr selten: < 1/10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Im Rahmen von klinischen Studien und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen wurden mehrere Fälle von QT-Intervall-

Verlängerungen und ventrikulären Arrhythmien einschließlich „Torsade de pointes“ berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Im Rahmen von Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen wurden mehrere Fälle

Tabelle 1

Im Zusammenhang mit der Behandlung blutender Ösophagusvarizen mit Terlipressin berichtete Nebenwirkungen

| MedDRA-Systemorganklasse | Nebenwirkung (bevorzugter Begriff) |
|---|--|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Gelegentlich | Hyponatriämie bei fehlender Flüssigkeitsbilanzierung |
| Sehr selten | Hyperglykämie |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Häufig | Kopfschmerzen |
| Gelegentlich | Auslösung eines Anfallsleidens |
| Sehr selten | Schlaganfall |
| Herzerkrankungen | |
| Häufig | Ventrikuläre und supraventrikuläre 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, Schmerzen im Brustkorb, Myokardinfarkt, Flüssigkeitsüberladung mit Lungenödem, Herzinsuffizienz, Torsade de pointes |
| Sehr selten | Myokardischämie |
| 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, Ateminsuffizienz |
| Selten | Dyspnoe |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Häufig | Vorübergehende abdominale Krämpfe, vorübergehende Diarrhoe |
| Gelegentlich | Vorübergehende Übelkeit, vorübergehendes Erbrechen |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Häufig | Blassheit |
| Gelegentlich | Lymphangitis |
| Nicht bekannt | Hautnekrose ohne Bezug zur Injektionsstelle |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | |
| Häufig | Krampfartige Unterleibsschmerzen (bei Frauen) |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen | |
| Gelegentlich | Uteriner Hypertonus, uterine Ischämie |
| Nicht bekannt | Uteruskontraktionen, verminderter uteriner Blutfluss |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Gelegentlich | Nekrosen an der Injektionsstelle |



von Hautischämien und -nekrosen 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 auf keinen Fall überschritten werden, da das Risiko für schwere Kreislaufstörungen dosisabhängig ist.

Eine akute hypertensive Krise kann insbesondere bei Patienten mit bekannter Hypertonie mit einem vasodilatatorisch wirkenden Alphablocker, wie 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: H01 BA04.

Terlipressin hemmt die portale Hypertension bei gleichzeitiger Reduktion der Durchblutung im Portalgefäßgebiet. Terlipressin bewirkt eine Kontraktion der glatten Ösophagusmuskulatur mit konsekutiver Kompression der Ösophagusvarizen.

Aus dem inaktiven Hormonogen Terlipressin wird das bioaktive Lysin-Vasopressin protrahiert freigesetzt. Die metabolische Elimination läuft parallel dazu über einen Zeitraum von 4 – 6 Stunden ab. Daher werden die Lysin-Vasopressin-Spiegel fortlaufend in einem Konzentrationsbereich oberhalb der minimal wirksamen und unterhalb der toxischen Konzentration gehalten.

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 arteriellen Gefäßwiderstands kommt es zu einer Verminderung der Hypervolämie im Bereich des Splanchnikus. Die Reduktion des arteriellen Zuflusses führt zu einer Drucksenkung im Portalkreislauf. Die sich gleichzeitig

kontrahierende Darmmuskulatur bewirkt eine gesteigerte Darmmotilität. Auch die Muskulatur der Ösophaguswand kontrahiert sich, und experimentell erzeugte Varizen werden dadurch abgeschnürt.

Niere:

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

Blutdruck:

Terlipressin induziert eine langsam einsetzende, 2 – 4 Stunden anhaltende hämodynamische Wirkung. Es kommt zu einem leichten Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckwerts. Bei Patienten mit renaler Hypertonie und allgemeiner Gefäßsklerose wurden stärkere Blutdruckanstiege beobachtet.

Herz:

In allen Untersuchungen waren selbst unter höchster Dosierung von Terlipressin keine kardiotoxischen Effekte zu beobachten. Eine Beeinflussung des Herzens, wie z. B. Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Koronarinsuffizienz, kommt möglicherweise reflektorisch oder direkt durch die vasokonstriktorischen Wirkungen von Terlipressin zustande.

Uterus:

Durch Terlipressin wird die Durchblutung des Myo- und Endometriums signifikant vermindert.

Haut:

Terlipressin verursacht durch seine vasokonstriktorische Wirkung eine erhebliche Minderdurchblutung der Haut. In allen Studien wurde über eine deutlich sichtbare Körper- und Gesichtsblassheit berichtet.

Insgesamt kann geschlossen werden, dass die hämodynamischen Wirkungen und die Wirkungen auf die glatte Muskulatur die primären pharmakologischen Eigenschaften von Terlipressin darstellen. Die zentralisierende Wirkung im hypovolämischen Zustand ist ein erwünschter Nebeneffekt bei Patienten mit blutenden Ösophagusvarizen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Bolusinjektion wird Terlipressin entsprechend einer Kinetik 2. Ordnung eliminiert. Die Plasma-Halbwertszeit wurde zu 8 – 12 Minuten während der Verteilungsphase (0 – 40 Minuten) und zu 50 – 80 Minuten während der Eliminationsphase (40 – 180 Minuten) berechnet. Die Freisetzung von Lysin-Vasopressin wird für mindestens 180 Minuten aufrechterhalten. Lysin-Vasopressin wird durch Abspaltung der Glycylreste von Terlipressin protrahiert freigesetzt und erreicht nach 120 Minuten seine maximalen Konzentrationen. Im Urin findet sich nur

1 % des injizierten Terlipressins, was auf eine nahezu vollständige Metabolisierung durch Endo- und Exopeptidasen der Leber und Niere schließen lässt.

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 von Terlipressin zurückzuführen sind.

Folgende Nebenwirkungen wurden in tierexperimentellen Studien beobachtet und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung auf die glatte Muskulatur kann Terlipressin Inresa im ersten Trimenon einen Abort auslösen.

Eine embryofetale Studie an Ratten zeigte keine unerwünschten Wirkungen von Terlipressin. Bei Kaninchen traten hingegen Aborte auf, die wahrscheinlich mit maternaler Toxizität zusammenhängen, und es kam bei einer geringen Anzahl Feten zu Ossifikationsstörungen sowie zu einem Einzelfall von Gaumenspalte.

Mit Terlipressin wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Essigsäure 99 %
Natriumacetat-Trihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Alkalische Lösungen
Reduzierende Zuckerlösungen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Terlipressin Inresa steht in 10-ml-Ampullen aus durchsichtigem Typ-I-Glas mit jeweils 8,5 ml Lösung mit 1,0 mg Terlipressinacetat (1:2) zur Verfügung.

Dieses Arzneimittel ist verpackt in einem Umkarton mit 5 Ampullen mit jeweils 8,5 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur intravenösen Injektion.



Nach Anbruch ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Inresa Arzneimittel GmbH
Obere Hardtstraße 18
79114 Freiburg
Deutschland
(0761) 47 50 47
(0761) 47 51 27
info@inresa.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

94709.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

23. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

September 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



**Inresa
Arzneimittel
GmbH**