

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Variquel Lösung 0,2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Injektionslösung enthalten 1 mg Terlipressindiacetat (entsprechend 0,85 mg Terlipressin).

1 ml Injektionslösung enthält 0,2 mg Terlipressindiacetat (entsprechend 0,17 mg Terlipressin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose wässrige Lösung mit einem pH-Wert von 5,7–6,3 und einer Osmolarität von 270–330 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Ösophagusvarizenblutung

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.

Zur intravenösen Anwendung. Die Lösung ist vor der Anwendung zu überprüfen. Variquel Lösung darf nicht verwendet werden, wenn es Partikel oder Verfärbungen aufweist.

Zur Anwendung ist das benötigte Volumen mithilfe einer Spritze aus der Durchstechflasche aufzuziehen.

Erwachsene

Anfangsdosis: Die empfohlene Anfangsdosis ist 1 bis 2 mg Terlipressindiacetat[#] (entsprechend 5 bis 10 ml Lösung), angewendet als intravenöse Injektion über einen gewissen Zeitraum.

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

- Körpergewicht unter 50 kg: 1 mg Terlipressindiacetat (5 ml)
- Körpergewicht zwischen 50 kg und 70 kg: 1,5 mg Terlipressindiacetat (7,5 ml)
- Körpergewicht über 70 kg: 2 mg Terlipressindiacetat (10 ml).

Erhaltungsdosis: Nach der Erstinjektion kann die Dosis auf 1 mg Terlipressindiacetat alle 4 bis 6 Stunden reduziert werden.

[#] 1 bis 2 mg Terlipressindiacetat entsprechend 0,85 bis 1,7 mg Terlipressin

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

Die Therapiedauer ist je nach Erkrankungsverlauf auf 2 bis 3 Tage zu begrenzen.

Die intravenöse Injektion sollte innerhalb einer Minute verabreicht werden.

Ältere Patienten

Variquel Lösung 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 Variquel Lösung für diese Altersgruppen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist eine Anpassung der Dosis 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

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

- septischer Schock
- Asthma bronchiale, Ateminsuffizienz
- unbehandelte Hypertonie
- zerebrale 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-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 Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Erythromycin, bestimmte Antihistaminika und trizyklische Antidepressiva oder Arzneimittel, die eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (z. B. einige Diuretika) verursachen können (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Spezielle Populationen

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 zur Sicherheit und Wirksamkeit verfügbar sind.

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 Antiarrhythmika der Klassen IA und III, 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 einen erhöhten intrauterinen Druck in der frühen Schwangerschaft verursachen und die Durchblutung des Uterus 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).

Variquel Lösung sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn nach Ansicht des behandelnden Arztes der Nutzen für die Frau die Risiken für die Schwangerschaft überwiegt.

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

Bei der Therapie von Ösophagusvarizenblutungen mit Variquel Lösung (1 mg intravenös und mehr) können die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen eintreten.

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

Tabelle 1. Berichtete Nebenwirkungen bei der Behandlung von Ösophagusvarizenblutungen mit Terlipressin

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung (PT))
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Hyponatriämie
sehr selten (< 1/10.000)	Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Kopfschmerzen
gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Auslösung eines Anfallsleidens
sehr selten (< 1/10.000)	Schlaganfall
Herzerkrankungen	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	ventrikuläre und supra-ventrikuläre Arrhythmien, Bradykardie, Ischämiezeichen im EKG
gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)	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 (< 1/10.000)	Myokardischämie
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Myokardinsuffizienz, Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Hypertonie, Hypotonie, periphere Ischämie, periphere Vasokonstriktion, Gesichtsrötung
gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	intestinale Ischämie, periphere Zyanose, Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Thoraxschmerz, Bronchospasmus, Atemnot, respiratorische Insuffizienz
selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	vorübergehende krampfartige Bauchschmerzen, vorübergehende Diarrhö
gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	vorübergehende Übelkeit, vorübergehendes Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Blässe
gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Lymphangitis
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Hautnekrose ohne Bezug zum Verabreichungsort
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	krampfartige Unterleibsschmerzen (bei Frauen)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Uteruskonstriktion, verminderter uteriner Blutfluss
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	lokale Hautnekrosen

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, exkl. Sexualhor-

mone und Insuline; 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 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:

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. 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 (Bradykardie, 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 Durchblutungsminde rung.

Haut:

Terlipressin verursacht durch seine vaso konstriktorische Wirkung auch eine erhebliche Durchblutungsminde rung 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 Minuten) wurde eine Plasma-Halbwertszeit 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 aufrecht erhalten. Durch Abspaltung der Glycyl-Gruppen 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. 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.

Folgende möglicherweise klinisch relevante Effekte traten im Tierversuch auf: 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.

Der Wirkstoff Terlipressindiacetat wurde in der EU im Jahr 1981 in Verkehr gebracht. Risiken für die Umwelt sind nicht beobachtet worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %
 Natriumacetat-Trihydrat
 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

Ungeöffnet: 18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses < und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation >

Farblose Durchstechflaschen aus Glas, verschlossen mit einem Kautschukstopfen aus Chlorobutyl und einer Aluminiumbördelung mit „Flip-off“-Verschlusskappe.

Jede Durchstechflasche enthält 5 ml Lösung.

Packungsgrößen: 5 × 5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung < und sonstige Hinweise zur Handhabung >

Keine besonderen Anforderungen. Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht gebrauchte Lösung entsorgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

IS Pharmaceuticals Limited
 Office Village, Chester Business Park
 Chester
 CH4 9QZ
 Vereinigtes Königreich
 Tel.: +44 (0) 1244 625150
 Fax: +44 (0) 1244 625151

Mitvertreiber:

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

87042.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Packungsgrößen: 5 × 5 ml

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt