

**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 Osmolalität 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<sup>#</sup> (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.

<sup>#</sup> 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  $\beta$ -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 daher besonders in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft, in denen Blutungen nicht durch endoskopische Therapie kontrollierbar sind, nur bei vitaler Indikation und nach jeweiliger Einzelfallentscheidung angewendet werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Terlipressin in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Terlipressin in die Muttermilch wurde bei 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 1 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.).

#### 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

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

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

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.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone 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.

latur 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:

#### Gastrointestinalsistem

Terlipressin erhöht den Tonus vaskulärer und extravaskulärer glatter Muskelzellen. Durch die Erhöhung des terminalen arteriellen Wandwiderstands 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 (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 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 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 mit Ratten zeigte keine unerwünschten Wirkungen mit Terlipressin. Bei Kaninchen traten Aborte auf, wahrscheinlich bedingt durch die maternale Toxizität. Ferner wurden Ossifikationsstörungen bei einer kleinen Anzahl von Feten sowie ein einzelner Fall einer Gaumenspalte beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Eisessig  
 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: 3 Jahre

### 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.

Vom Standpunkt der mikrobiologischen Sicherheit aus sollte das Produkt sofort nach dem Öffnen verwendet werden.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflasche (Glas Typ I), die mit einem Brombutyl-Gummistopfen verschlossen und mit einer Aluminium-Flip-Off-Kappe (grün) versiegelt ist. Jede Durchstechflasche enthält 5 ml Lösung.

Packungsgrößen: 5 × 5 ml

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Alliance Pharma (Ireland) Ltd  
 United Drug House  
 Magna Drive  
 Dublin  
 D24 XOCT  
 Irland  
 Tel.: +44 (0)1249 466966  
 Fax: +44 (0)1249 466977  
 E-Mail:  
 arzneimittelsicherheit@alliancepharma.co.uk

Mitvertreiber:  
 Sintetica GmbH  
 Albersloher Weg 11  
 D-48155 Münster  
 Tel.: +49 (0)211 38789182

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

87042.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11. Juni 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2019

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt