

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/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Ösophagusvarizenblutungen.

Notfallbehandlung des hepatorenalen Syndroms (Typ I), gekennzeichnet durch spontanes akutes Nierenversagen bei Patienten mit schwerer Zirrhose und Aszites.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Art der Anwendung

Zur Anwendung ist das benötigte Volumen mithilfe einer Spritze aus der Durchstechflasche aufzuziehen und dann langsam intravenös über einen Zeitraum von mindestens einer Minute zu verabreichen.

Dosierung

Erwachsene

Ösophagusvarizenblutungen

Die Gabe von Terlipressin dient der Notfallversorgung bei akut blutenden Ösophagusvarizen, bis eine endoskopische Therapie zur Verfügung steht. Danach ist die Gabe von Terlipressin zur Behandlung von Ösophagusvarizen meist eine adjuvante Therapie zur endoskopischen Blutstillung.

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

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.

Hepatorenales Syndrom

Die Behandlung wird beim Erwachsenen in der Regel mit einer Dosis von 1 mg Terlipressindiacetat[#] (5 ml Lösung) in Intervallen von 4 bis 6 Stunden begonnen. Die Dosis kann maximal bis auf 2 mg Terlipressindiacetat[#] (10 ml Lösung) alle 4 Stunden erhöht werden, wenn das Serumkreatinin nach einer Behandlung über 3 Tage nicht um mindestens 25 % sinkt.

- # 1 mg Terlipressindiacetat entspricht 0,85 mg Terlipressin; 2 mg Terlipressindiacetat entsprechen 1,7 mg Terlipressin

Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis das Serumkreatinin unter 1,5 mg/dl (133 µmol/l) abgesunken ist. Bei Patienten, die teilweise ansprechen (Serumkreatinin sinkt nicht unter 133 µmol/l) oder bei Patienten, deren Serumkreatinin nicht absinkt, sollte die Behandlung innerhalb von 14 Tagen beendet werden.

In den meisten klinischen Studien, die die Verwendung von Terlipressin zur Behandlung des hepatorenalen Syndroms unterstützen, wurde Humanalbumin gleichzeitig in einer Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht am ersten Tag und danach in einer Dosierung von 20–40 g/Tag verabreicht.

Die übliche Dauer der Behandlung des hepatorenalen Syndroms beträgt 7 Tage und die maximal empfohlene Dauer beträgt 14 Tage.

Ältere Patienten

Variquel Lösung sollte bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt keine Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Variquel Lösung bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar. Variquel Lösung wird daher bei Kindern und Jugendlichen 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, koronare und periphere Gefäßerkrankungen (z. B. fortgeschrittene Arteriosklerose)
- Herzrhythmusstörungen
- ischämische kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese, da Terlipressin eine Ischämie induzieren kann
- Koronarinsuffizienz oder vorausgegangener Myokardinfarkt
- chronische Niereninsuffizienz
- ältere Patienten über 70 Jahre, da die Erfahrungen in dieser Gruppe begrenzt sind
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

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 Hypopatriämie und Hypokaliämie zu achten.

Im Prinzip sollte die Anwendung des Arzneimittels unter fachmännischer Überwachung erfolgen. Während der Behandlung sind regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks, des EKGs, der Herzfrequenz, der Natrium- und Kaliumserumspiegel sowie des Flüssigkeitshaushaltes erforderlich.

In Notfallsituationen, die vor Einweisung in eine Klinik eine Sofortbehandlung notwendig machen, muss auf Volumenmangelerscheinungen geachtet werden.

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 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 sollte eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Behandlung mit Terlipressin abgesetzt/abgebrochen werden soll, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden sollte.

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten in klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen (Häufigkeit 1 – 10 %) sind Blässe, erhöhter Blutdruck, Bauch-

schmerzen, Übelkeit, Diarrhö und Kopfschmerzen.

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im Rahmen von klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung ist

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

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Hyponatriämie ohne Überwachung der Flüssigkeitsbilanz
Erkrankungen des Nervensystems	
häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Kopfschmerzen
gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Auslösung eines Anfallsleidens
sehr selten ($< 1/10.000$)	Schlaganfall
Herzerkrankungen	
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
Gefäßerkrankungen	
häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Hypertonie, Hypotonie, periphere Ischämie, periphere Vasokonstriktion, Gesichtsblasser
gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	intestinale Ischämie, periphere Zyanose, Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	schmerzhaftes Atmen, Bronchospasmus, Atemstörung, respiratorische Insuffizienz, Atemstillstand
selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	abdominale Krämpfe, Diarrhö, Übelkeit
gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Lymphangitis, Hautnekrose ohne Bezug zum Verabreichungsort
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	uterine Hypertonie, uterine Ischämie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	krampfartige Unterleibsschmerzen (bei Frauen)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Nekrose an der Injektionsstelle

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 über das 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, Hypophysenhinterlappenhormone, Vasopressin und Analoga, ATC-Code: H01BA04

Dosen von 0,85 mg Terlipressin (entsprechend 1 mg Terlipressindiacetat) und 1,7 mg Terlipressin (entsprechend 2 mg Terlipressindiacetat) 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 hämodynamische 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. Terlipressin kontrahiert die glatte Ösophagusmuskulatur mit konsekutiver Kompression der Ösophagusvarizen.

Aus dem inaktiven Pre-Hormon Terlipressin wird das bioaktive Lysin-Vasopressin langsam freigesetzt. Die metabolische Elimination erfolgt parallel und über einen Zeitraum von 4–6 Stunden. Daher bleiben die Konzentrationen kontinuierlich oberhalb

der minimalen wirksamen Dosis und unterhalb toxischer Konzentrationen.

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 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 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

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 vaso­konstriktorische 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

Die mittlere Plasma-Halbwertszeit von Terlipressin beträgt 24 Minuten. 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 aufrechterhalten. Durch Abspaltung der Glycyl-Gruppen von Terlipressin wird langsam 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.

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 substanz­ielle systemische Exposition angenommen werden.

Durch seine pharmakologische Wirkung auf die glatte Muskulatur kann Variquel Lösung 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 und es wurden Ossifikationsstörungen in 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 X0CT
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/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt