

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Terlipressine Altan 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ampul bevat 1 mg terlipressineacetaat in 8,5 ml oplossing voor injectie, overeenkomend met 0,85 mg terlipressine.

Elke ml bevat 0,12 mg terlipressineacetaat, overeenkomend met 0,1 mg terlipressine.

Hulpstof met bekend effect: Natrium.

Elke ampul bevat 1,133 mmol (30,6 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze vloeistof met een pH-waarde tussen 3,0 en 4,5 en een osmolariteit tussen 290 en 360 mOsm/kg.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

- de behandeling van bloedende oesofagusvarices
- Urgente behandeling van hepatorenaal syndroom type 1, gedefinieerd volgens het criterium van ICA (Internatonal club of Ascites).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Bloedende oesofagusvarices

De aanbevolen dosering van Terlipressine Altan is een intraveneuze startdosering Terlipressine Altan injectie elke 4 uur, gebaseerd op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt kan de dosis als volgt worden aangepast:

- lichaamsgewicht lager dan 50 kg: 1 mg (1 ampul van 8,5 ml)
- lichaamsgewicht tussen 50 kg en 70 kg: 1,5 mg (1.5 ampul van 8.5 ml)
- lichaamsgewicht hoger dan 70 kg: 2 mg (2 ampullen van 8.5ml).

De behandeling moet gedurende 24 achtereenvolgende uren worden gehandhaafd totdat de bloeding onder controle is, of voor een maximumperiode van 48 uur. Na de initiële dosis, kunnen de volgende doseringen worden verlaagd naar 1mg (1ampul) intraveneus elke 4 uur indien nodig, bijvoorbeeld indien bijwerkingen optreden.

De maximale dagelijkse dosis Terlipressine Altan bedraagt 120 µg /kg lichaamsgewicht.

De intraveneuze injectie moet gedurende een minuut worden gegeven.

Terlipressine is aangewezen bij de urgente behandeling van acute bloedingen van oesofagusvarices tot het moment dat endoscopische therapie kan worden toegepast. Na endoscopische hemostase van bloedende oesofagusvarices kan terlipressine gebruikt worden als aanvullende behandeling.

#### Hepatorenaal syndroom

Het is aanbevolen om de behandeling te beginnen met 1 mg terlipressine (1 ampul) elke 6 uur voor minimaal 3 dagen. Indien na 3 dagen behandeling de reductie in serumcreatinine lager is dan 30% van het basale niveau dan is het mogelijk de dosering te verdubbelen tot 2 mg (2 ampullen) elke 6 uur.

Het gebruik van terlipressine dient beëindigd te worden indien er geen reactie op de behandeling is (gedefinieerd als een reductie van serumcreatinine lager dan 30% van het basale niveau bij dag 7) of in patiënten met een volledige reactie (een serumcreatinine niveau lager dan 1.5 mg/dl voor minimaal 2 opeenvolgende dagen)

Bij patiënten met een onvolledige reactie (verlaging van het serumcreatinine niveau met minimaal 30% vanaf het basale niveau zonder onder 1.5 mg/dl te komen bij dag 7), mag terlipressine gebruikt blijven worden voor een maximum van 14 dagen.

In het geval van een terugkerend hepatorenaal syndroom na een volledige reactie, kan een nieuwe behandeling met Terlipressine worden gestart indien medisch noodzakelijk.

In de meeste klinische onderzoeken ter ondersteuning van het gebruik van terlipressine voor de behandeling van het hepatorenaal syndroom, werd humaan albumine gelijktijdig toegediend met een dosering van 1 g/kg lichaamsgewicht op de eerste dag en daarna met een dosering van 20-40 g/dag.

De gebruikelijke behandelduur van het hepatorenaal syndroom is 7 dagen, en de maximale aanbevolen duur is 14 dagen.

Als alternatief voor een bolusinjectie kan terlipressine worden toegediend als continue intraveneuze (i.v.) infusie met een aanvangsdosis van 2 mg terlipressineacetaat/24 uur en worden verhoogd tot maximaal 12 mg terlipressineacetaat/24 uur. Toediening van terlipressine als continue i.v. infusie lijkt geassocieerd met lagere percentages ernstige bijwerkingen in vergelijking met toediening via een i.v. bolus (zie rubriek 5.1).

#### Speciale patiëntpopulaties

##### Ouderen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Terlipressine Altan bij patiënten ouder dan 70 jaar (zie rubriek 4.4) met hart- en vaatziekten of een voorgeschiedenis daarvan.

##### Pediatrische patiënten

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik bij kinderen aangezien ervaring bij deze patiëntengroep beperkt is (zie rubriek 4.4).

##### Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Terlipressine Altan bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

##### Leverinsufficiëntie

De dosis dient niet aangepast te worden bij patiënten met leverinsufficiëntie.

#### *Hepatorenaal syndroom type 1*

### Nierfunctiestoornis

Het gebruik van terlipressine moet worden vermeden bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie, d.w.z. serumcreatinine  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's (zie rubriek 4.4).

### Leverfunctiestoornis

Het gebruik van terlipressine moet worden vermeden bij patiënten met een ernstige leveraandoening, gedefinieerd als Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) graad 3 en/of een 'Model for End-stage Liver Disease' (MELD)-score  $\geq 39$ , tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Type I hepatorenaal syndroom: IV injectie of IV infusie.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Om lokale necrose op de toedieningsplaats te voorkomen moet de injectie intraveneus worden toegediend.

Terlipressine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met hypertensie, aritmieën, cerebrale, coronaire of perifere vaatziekten, hartinsufficiëntie, chronische nierinsufficiëntie, astma bronchiale, ademhalingsstoornissen en bij patiënten ouder dan 70 jaar. Bij patiënten met septische shock met een lage cardiale output mag terlipressine niet worden toegediend. Terlipressine dient alleen te worden toegediend onder gespecialiseerd toezicht en met regelmatige controle van het cardiovasculaire systeem en analyse van serumelektrolyten en hematologie.

### ***Controle tijdens de behandeling***

Tijdens de behandeling zijn regelmatige controle van bloeddruk, hartslag, zuurstofsaturatie, serumspiegels van natrium en kalium, alsmede vochtbalans vereist. Bijzondere zorg is vereist bij de behandeling van patiënten met hart- en vaatziekten of longaandoeningen, aangezien terlipressine ischemie en pulmonale vaatstuwning kan induceren.

Kinderen en ouderen: bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van kinderen en oudere patiënten, vanwege de beperkte ervaring bij deze patiëntengroepen. Er zijn geen beschikbare gegevens over de aanbevolen dosis voor deze speciale patiëntengroepen.

In het geval van behandeling van het hepatorenaal syndroom (HRS), moeten andere oorzaken van acute nierinsufficiëntie worden uitgesloten, en moet worden uitgesloten dat de nierinsufficiëntie niet reageert op adequate vochtvervanging of stopzetting van de diuretische behandeling indien van toepassing.

### ***Cardiovasculaire gebeurtenissen***

Patiënten met hepatorenaal syndroom (HRS) behandeld met terlipressine hadden een hoger risico op cardiovasculaire bijwerking, zoals myocardische ischemie, aritmie, intestinale ischemie of circulatie-overload (zie rubriek 4.8). Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het gebruik van terlipressine bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen of intestinale ischemie. Patiënten die worden behandeld met terlipressine voor omkering van HRS, moeten nauwlettend worden gevolgd om vroege tekenen van het begin van ischemie of hartfalen, aritmieën en intestinale ischemie te detecteren. Aangezien de meeste patiënten met HRS gelijktijdig met albumine worden behandeld, moeten patiënten ook nauwlettend worden gevolgd om zo snel mogelijk tekenen van circulatie-overload te detecteren.

### ***Torsade de pointes***

Gedurende het klinisch onderzoek en post-marketing werden verschillende gevallen van een verlengde QT-tijd en ventriculaire aritmieën gemeld, waaronder "Torsade de pointes" (zie rubriek 4.8). In de meeste gevallen waren predisponerende factoren aanwezig zoals lange QT-syndroom of stoornissen in de elektrolytenhuishouding (hypokaliëmie, hypomagnesemie) of werden geneesmiddelen gebruikt met als nevenwerking een verlenging van de QT-tijd. Daarom is uiterste voorzichtigheid geboden bij het gebruik van terlipressine bij patiënten met een verlengde QT-tijd, stoornissen in de elektrolytenhuishouding of bij gebruik van geneesmiddelen die de QT-tijd kunnen verlengen zoals klasse IA en III anti-aritmica, erythromycine, bepaalde antihistaminica en tricyclische antidepressiva of geneesmiddelen die hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. sommige diuretica) (zie rubriek 4.5).

### ***Huidnecrose***

Er zijn verscheidene post-marketingmeldingen van cutane ischemie en necrose ongerelateerd aan de toedieningsplaats (zie rubriek 4.8) Patiënten met perifere veneuze hypertensie of morbide zwaarlijvigheid lijken meer risico te lopen op deze reactie. Daarom moet terlipressine met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij die patiënten.

### **Hepatorenaal syndroom type 1**

#### Nierfunctiestoornis

De behandeling van hepatorenaal syndroom type 1 met terlipressine moet worden vermeden bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie, d.w.z. serumcreatinine  $\geq 442 \mu\text{mol/L}$  (5,0 mg/dl), tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's. In klinisch onderzoek zijn een verminderd nierfunctieherstel, een verhoogd risico op bijwerkingen en een verhoogde mortaliteit bij deze patiëntengroep waargenomen (zie rubriek 4.2).

#### Leverfunctiestoornis

De behandeling van hepatorenaal syndroom type 1 met terlipressine moet worden vermeden bij patiënten met een ernstige leveraandoening, gedefinieerd als Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) graad 3 en/of een 'Model for End-stage Liver Disease' (MELD)-score  $\geq 39$ , tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's. In klinisch onderzoek zijn een verminderd nierfunctieherstel, een verhoogd risico op respiratoir falen en een verhoogde mortaliteit bij deze patiëntengroep waargenomen (zie rubriek 4.2).

#### Respiratoire problemen

Er zijn fatale gevallen van respiratoir falen gemeld, waaronder respiratoir falen als gevolg van vochtoverbelasting, bij patiënten die werden behandeld met terlipressine voor hepatorenaal syndroom type 1.

Patiënten die last krijgen van ademhalingsmoeilijkheden of bij wie een ademhalingsaandoening verergerd, moeten worden gestabiliseerd voordat zij hun eerste dosis terlipressine krijgen. Voorzichtigheid is geboden wanneer terlipressine samen met humaan albumine wordt toegediend als onderdeel van de standaardzorg voor hepatorenaal syndroom type 1. In geval van tekenen of symptomen van respiratoir falen of vochtoverbelasting moet dosisverlaging van humaan albumine worden overwogen. Als de ademhalingssymptomen ernstig zijn of niet verdwijnen, moet de behandeling met terlipressine worden gestaakt.

#### Sepsis/septische shock

Er zijn gevallen van sepsis/septische shock gemeld, waaronder fatale gevallen, bij patiënten die werden behandeld met terlipressine voor hepatorenaal syndroom type 1. Patiënten moeten dagelijks worden gecontroleerd op tekenen of symptomen die wijzen op een infectie.

### ***Zwangerschap***

Terlipressine mag alleen met voorzichtigheid en onder strikte controle tijdens de zwangerschap worden gebruikt (zie rubriek 4.6)

Dit geneesmiddel bevat 30.6 mg natrium (het hoofdcomponent van tafelzout) per ampul van 8.5ml. Dit

komt overeen met 1.53% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium via de voeding voor een volwassene.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Terlipressine verhoogt het bloeddrukverlagend effect van niet-selectieve bètablokkers op de poortader. De vertraging van de hartslag en het verminderde minutenvolume die gepaard gaan met de behandeling, kunnen toegeschreven worden aan het onderdrukken van de vasovagale reflex van het hart ten gevolge van de bloeddrukstijging. Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die leiden tot bradycardie (bijv. propofol, sulfentanil) kan ernstige bradycardie tot gevolg hebben.

Terlipressine kan ventriculaire ritmestoornissen veroorzaken waaronder "Torsade de pointes" (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Daarom dient uiterste voorzichtigheid geboden te worden bij het gebruik van terlipressine bij patiënten die tevens geneesmiddelen nemen die de QT-tijd kunnen verlengen, zoals klasse IA en III anti-aritmica, erythromycine, bepaalde antihistaminica en tricyclische antidepressiva of geneesmiddelen die hypokaliëmie of hypomagnesemie veroorzaken (bv. sommige diuretica).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen gegevens omtrent vruchtbaarheid beschikbaar.

##### **Zwangerschap**

Het gebruik van terlipressine is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Terlipressine kan contracties van de uterus, verhoogde intra-uteriene druk en een verminderde doorbloeding van de uterus veroorzaken. Terlipressine Altan kan schadelijk zijn bij zwangerschap en voor de foetus.

Bij konijnen werden spontane abortus en misvormingen vastgesteld na behandeling met terlipressine (zie rubriek 5.3).

Terlipressine moet daarom alleen in levensbedreigende situaties gebruikt worden, vooral in het eerste trimester, als het bloeden niet kan verholpen worden met endoscopische therapie.

##### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of terlipressine bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Terlipressine Altan mag niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens de volgende frequentiegroepen:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De meeste gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken (frequentie 1-10%) zijn bleekheid, verhoogde bloeddruk, buikpijn, misselijkheid, diarree en hoofdpijn en zijn te wijten aan de vaatvernauwende effecten van het geneesmiddel.

Het antidiuretische effect van dit geneesmiddel kan hyponatriëmie veroorzaken, tenzij de vochtbalans onder controle is.

Er zijn bijwerkingen die tweemaal in de tabel voorkomen, omdat de geschatte frequenties per indicatie verschillen.

Systeem/orgaanklassen (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Sepsis/septische shock <sup>a</sup>			
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Hyponatriëmie, wanneer de vochtbalans niet wordt gecontroleerd.		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Hoofdpijn			
<b>Hartaandoeningen</b>		Bradycardie	Atriumfibrillatie Ventriculaire extrasystolen Tachycardie Pijn op de borst Myocardinfarct Vochtophoping bij longoedeem		Torsade de pointes Hartfalen
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Perifere vasoconstrictie Perifere ischemie Bleekheid in het gezicht Hypertensie	Ischemie in de darmen Perifere cyanose Opvliegers		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Respiratoir falen <sup>a</sup> Dyspneu <sup>a</sup>	Longoedeem <sup>a</sup> Ademnood <sup>a</sup>	Ademnood <sup>b</sup> Respiratoir falen <sup>b</sup> Longoedeem <sup>b</sup>	Dyspneu <sup>b</sup>	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Tijdelijke buikkrampen Tijdelijke diarree	Tijdelijke misselijkheid Tijdelijk braken		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>					Huidnecrose
<b>Zwangerschap, kraambed en perinatale periode</b>					Samentrekken van de uterus Verminderde doorbloeding van de uterus
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			Lokale huidnecrose		

<sup>a</sup> Van toepassing op hepatorenaal syndroom type 1. Frequenties zijn berekend op basis van de gepoolde veiligheidspopulatie in de klinische onderzoeken OT-0401, REVERSE en CONFIRM.

<sup>b</sup> Van toepassing op de behandeling van spijsverteringsbloedingen van gescheurde oesophagogastrische varices.

Tijdens klinische onderzoeken hadden patiënten met HRS die met terlipressine werden behandeld

een hoger risico op cardiovasculaire bijwerkingen, zoals mycardischemie, aritmie, intestinale ischemie of circulatie-overload.

Tijdens het klinisch onderzoek en post-marketing werden verscheidene gevallen van een verlengde QT-tijd en ventriculaire aritmieën waaronder "Torsade de pointes" gemeld (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Er waren verscheidene post-marketingmeldingen van cutane ischemie en necrose ongerelateerd aan de toedieningsplaats (zie rubriek 4.4).

#### Veiligheid in verband met de wijze van toediening

Op basis van de resultaten van een specifiek gerandomiseerd gecontroleerd multicentrisch onderzoek lijkt de toediening van terlipressine als continue i.v. infusie geassocieerd met lagere percentages ernstige bijwerkingen in vergelijking met toediening via een i.v. bolus (zie rubriek 4.2 en 5.1).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

De aanbevolen dosering mag in geen geval worden overschreden, omdat het risico op ernstige bijwerkingen op de circulatie dosisafhankelijk is.

Een acute hypertensieve crisis, vooral bij patiënten met reeds bekende hypertensie, kan worden behandeld met een vasodilerende alfablokker, bijv. 150 microgram clonidine intraveneus.

Bradycardie moet, indien nodig, worden behandeld met atropine.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Vasopressine en analogen daarvan, ATC-code: H01BA04.

Na injectie heeft terlipressine een karakteristiek begineffect en wordt het vervolgens omgezet in lysine-vasopressine door enzymatische splitsing van de glycineresiduen.

Doses van 1 en 2 mg terlipressine worden als effectief beschouwd voor het verminderen van de portaaldruk, waardoor een aanhoudende vasoconstrictie in de tijd ontstaat. De verlaging van de portaaldruk en de bloedstroom in de azygosader, die communicatie met twee cavasaders tot stand brengt, blijft geleidelijk. Het effect van de lage dosis begint na drie uur te verdwijnen, terwijl hemodynamische gegevens aantonen dat een dosis van 2 mg effectiever is dan 1 mg omdat het binnen 4 uur na behandeling een betrouwbaar effect heeft.

Het therapeutische effect van terlipressine bij het omkeren van hepatorenaal syndroom lijkt te worden gemedieerd door splanchnische vasoconstrictie, die bij deze patiënten het circulerende plasmavolume en de renale perfusie verhoogt.

De specifieke effecten van terlipressine zijn de volgende:

#### Maagdarfstelselaandoeningen

Terlipressine verhoogt de tonus van de vasculaire en extravasculaire gladde spiercellen. De toename van de vasculaire weerstand leidt tot een verbetering van de hypervolemie in het splanchnische gebied. De afname van de arteriële bloedtoevoer veroorzaakt een verlaging van de bloeddruk in de poortaders. Door het gelijktijdig samentrekken van de darmspieren wordt de darmmotiliteit bevorderd. Ook de

spierwand van de slokdarm trekt samen, waardoor experimenteel geïnduceerde varices worden dichtgedrukt.

### Nieren

Terlipressine bezit slechts 3% van de antidiuretische werking van lichaamseigen vasopressine. Deze residuele activiteit heeft geen klinisch belang. In normovolemische omstandigheden wordt de niercirculatie niet significant beïnvloed. In geval van hypovolemie neemt de niercirculatie toe.

### Bloeddruk

Terlipressine heeft een trage hemodynamische werking die 2-4 uur duurt. Systolische en diastolische bloeddruk vertonen een lichte stijging. Bij patiënten met renale hypertensie of algemene arteriosclerose zijn grotere stijgingen van de bloeddruk waargenomen.

### Hart

Geen van de studies melden cardiotoxische effecten, zelfs niet bij de hoogste doseringen terlipressine. Ongewenste effecten op het hart als bradycardie, aritmieën en coronaire insufficiëntie zijn wellicht een reflex of een gevolg van de directe constrictieve vasculaire werking van terlipressine.

### Baarmoeder

Terlipressine veroorzaakt een significante afname van de doorbloeding van het endo- en myometrium.

### Huid

De vasoconstrictieve werking van terlipressine veroorzaakt een significante vermindering van de doorbloeding van de huid. Alle studies melden duidelijke bleekheid van het gezicht en het lichaam.

Samengevat zijn de belangrijkste farmacologische eigenschappen van terlipressine het hemodynamische effect en het effect op de gladde spieren. Bij hypovolemie is de perifere vasoconstrictie met als gevolg een stijging van de systemische bloeddruk een gewenst effect bij patiënten met bloedende oesofagusvarices.

### Klinische effectiviteit en veiligheid

Continue intraveneuze infusie versus intraveneuze bolussen bij de behandeling van hepatorenaal syndroom type 1 bij patiënten met cirrose.

De veiligheid van continue intraveneuze infusie van terlipressine is vergeleken met intraveneuze bolussen in een open-label gerandomiseerd gecontroleerd multicentrisch onderzoek. Achtenzeventig patiënten met hepatorenaal syndroom type 1 werden willekeurig toegewezen aan ofwel continue intraveneuze infusie van terlipressineacetaat in een initiële dosis van 2 mg/dag, ofwel intraveneuze bolussen terlipressineacetaat in een initiële dosis van 0,5 mg om de 4 uur. Bij het uitblijven van een respons werd de dosis geleidelijk verhoogd tot een einddosis van 12 mg/dag in beide groepen. Albumine werd in beide groepen in dezelfde dosis toegediend. Het primaire eindpunt was de prevalentie van behandelingsgerelateerde bijwerkingen (AE's) tussen de twee groepen. Zowel het totale aantal behandelingsgerelateerde AE's als ernstige behandelingsgerelateerde AE's waren lager in de continue infusiegroep dan in de bolusgroep (alle behandelingsgerelateerde AE's: 12/34 patiënten (35%) versus 23/37 patiënten (62%),  $p < 0,025$ . Ernstige behandelingsgerelateerde AE's: 7/34 patiënten (21%) vs 16/37 patiënten (43%);  $p < 0,05$ ). De respons op terlipressine was niet statistisch significant verschillend tussen de continue infusie- en de bolusgroep (76% vs 65%). De kans op 90-dagen transplantatievrije overleving was niet significant verschillend tussen de continue infusie- en de bolusgroep (53% vs 69%).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze bolusinjectie wordt terlipressine geëlimineerd volgens het twee compartimenten model. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 minuten, de metabole klaring ongeveer 9 (ml/kg) x min en het geschatte distributievolume 0.5 L / kg. De geschatte concentraties lysine-vasopressine verschijnen aanvankelijk 30 min na toediening van het geneesmiddel in het plasma en bereiken een piekconcentratie tussen 60 en 120 minuten.

Vanwege 100% kruisreactiviteit zijn er geen RIA-methoden beschikbaar om terlipressine te



onderscheiden van lysine-vasopressine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Bij dieren werden bij doseringen relevant voor de mens alleen effecten waargenomen die kunnen toegeschreven worden aan de farmacologische activiteit van terlipressine.

De volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden zijn bij dieren waargenomen:

Door het farmacologisch effect op glad spierweefsel kan terlipressine een abortus tot gevolg hebben tijdens het eerste trimester.

Bij onderzoek naar het effect van terlipressine op rattenfoetussen en -embryo's is geen ongewenst effect aangetoond. Bij konijnen trad abortus op, mogelijk veroorzaakt door maternale toxiciteit. In een aantal gevallen werden abnormale botvorming en één geval van gespleten gehemelte waargenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
IJsazijn  
Natriumacetaatrihydraat  
Water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

- Alkalische oplossing
- Reducerende suiker oplossingen

### **6.3 Houdbaarheid**

18 Maanden

Eenmaal geopend dient het product direct gebruikt te worden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).  
Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.  
Niet invriezen  
Voor bewaarcondities na opening, zie rubriek 6.3

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Terlipressine Altan is verpakt in heldere type I glazen ampullen van 10 ml met 8.5 ml oplossing met 1 mg terlipressineacetaat

Dit product is verpakt in een doos met 5 ampullen met 8.5 ml oplossing

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Enkel voor intraveneus gebruik.

Eenmaal geopend dient het product direct gebruikt te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Altan Pharma Ltd.  
The Lennox Building, 50, South Richmond Street  
Dublin 1, D02FK02  
Ierland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 125484

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 2020.  
Datum van laatste verlenging: 20 juli 2025.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 5 december 2024.