

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glypressin 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per ampul met als inhoud 8,5 ml oplossing: 0,99 mg terlipressine-acetaat, overeenkomend met 0,85 mg terlipressine.

Per ml oplossing is terlipressine-acetaat overeenkomend met 0,1 mg terlipressine aanwezig.

Hulpstof met bekend effect: 1 ampul bevat 1,33 mmol (30,7 mg) natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze vloeistof met een pH van 3,5-4,5 en een osmolariteit van 303 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bloedende oesophagusvarices

Terlipressine is bestemd voor de behandeling van bloedingen in de tractus digestivus als sprake is van een acute levensbedreigende situatie, waarbij een grote transfusiebehoefte bestaat. Het betreft hier in de eerste plaats bloedende oesophagusvarices. Het effect elders in de tractus digestivus is minder duidelijk.

Hepatorenaal syndroom

Terlipressine is bestemd voor de behandeling van type 1 hepatorenaal syndroom, gekenmerkt door spontane acute nierinsufficiëntie, bij patiënten met ernstige cirrose, met ascites.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bloedende oesophagusvarices

Volwassenen

Als aanvangsdosis wordt een intraveuze injectie van 1,7 mg terlipressine (2 ampullen) gegeven iedere 4 uur. De behandeling moet gedurende 24 uur worden voortgezet nadat de bloeding onder controle is, maar tot maximaal 48 uur. Na de startdosis, kan de dosis aangepast worden tot 0,85 mg (1 ampul) i.v. iedere 4 uur bij patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 50 kg of wanneer er bijwerkingen optreden.

Hepatorenaal syndroom

Volwassenen

Meestal wordt als aanvangsdosis een dosis van 0,85 mg terlipressine (1 ampul) gegeven iedere 4 tot 6 uur. De dosering kan verhoogd worden tot een maximum van 1,7 mg terlipressine (2 ampullen) iedere 4 uur wanneer het serum creatinine niet minstens 25% afneemt na 3 dagen behandeling.

De behandeling wordt voortgezet totdat het serum creatinine afgenomen is tot onder 1,5 mg/dl (133 µmol/L). Bij patiënten met een partiële respons (het serum creatinine neemt niet af tot < 133 µmol/L), of bij patiënten zonder afname van het serum creatinine, moet de behandeling gestaakt worden binnen 14 dagen.

Herhaling na staken van de behandeling is zeldzaam. Herbehandeling met terlipressine is meestal effectief.

Als alternatief voor een bolusinjectie kan terlipressine worden toegediend als continue intraveneuze (i.v.) infusie met een aanvangsdosis van 1,7 mg terlipressine/24 uur (2 ampullen/24 uur) en worden verhoogd tot maximaal 10,2 mg terlipressine/24 uur (12 ampullen/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

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 ≥ 39 , tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Intraveneuze injectie. Het injecteren dient langzaam te geschieden, minimaal over een periode van 1 minuut.

Hepatorenaal syndroom type 1: i.v. injectie of i.v. infusie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor terlipressine of voor één van de hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen en voorzorgen van toepassing op 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 ≥ 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 vochtverbelasting, 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 vochtverbelasting moet dosisverlaging van humaan albumine worden overwogen. Als de ademhalingsymptomen 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.

Waarschuwingen en voorzorgen van toepassing op alle indicaties:

Om lokale necrose op de injectieplaats te voorkomen dient de injectie intraveneus gegeven te worden.

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 vaatstuwung kan induceren.

Er is ook bijzondere aandacht vereist bij de behandeling van patiënten met epileptiforme krampen, hypertensie en chronische nierziekte met verhoogde serumcreatinine. Men dient hierbij wel te bedenken, dat het effect van Glypressin langere tijd aanhoudt. Bij pulmonale problematiek kan beademing noodzakelijk zijn. Tijdens de behandeling met terlipressine kan geringe waterretentie optreden. Indien vochtverlies door bloeding tot stilstand is gebracht kan de vochtbalans in evenwicht worden gehouden op geleide van diurese of serumosmolaliteit.

Septische shock

Bij patiënten met septische shock met een lage cardiale output moet terlipressine niet gebruikt worden.

Zwangerschap

Glypressin mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met terlipressine noodzakelijk maakt.

Torsade de pointes:

Tijdens het klinisch onderzoek en post-marketing werden verscheidene gevallen van een verlengde QT-tijd en ventriculaire aritmieën waaronder "Torsade de pointes" waargenomen (zie rubriek 4.8). In de meeste gevallen waren predisponerende factoren aanwezig zoals lange QT-syndroom of stoornissen in de elektrolytenhuishouding (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie) 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 (bv. sommige diuretica) (zie rubriek 4.5).

Kinderen en ouderen: speciale voorzorg moet in acht worden genomen bij de behandeling van kinderen en ouderen. De ervaring bij deze groepen is beperkt.

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot doseeradviezen bij deze speciale patiënt categorieën.

Dit geneesmiddel bevat 1,33 mmol (of 30,7 mg) natrium per ampul, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloeddrukverlagende effect van non-selectieve beta-blokkers op de poortader wordt versterkt door terlipressine. Gelijktijdige inname met geneesmiddelen die aanleiding geven tot bradycardie (bv. propofol, sufentanil) kan de hartslag en de cardiale output verlagen. Deze effecten worden veroorzaakt doordat er een reflexmatige remming van cardiale activiteit optreedt via de nervus vagus als gevolg van de verhoogde bloeddruk.

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 antiaritmica, erythromycine, bepaalde antihistaminica en tricyclische antidepressiva of geneesmiddelen die hypokaliëmie of hypomagneseemie veroorzaken (bv. sommige diuretica).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Glypressin mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met terlipressine noodzakelijk maakt (zie ook rubriek 4.4 en 5.3).

Terlipressine kan uterus contracties veroorzaken en verhoogde intra-uteriene druk in de vroege zwangerschap en kan de doorbloeding van de uterus verlagen. Terlipressine kan schadelijke effecten hebben op de zwangerschap en de foetus.

Bij konijnen die behandeld werden met terlipressine zijn spontane abortus en misvormingen geconstateerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of terlipressine terecht komt in moedermelk. Excretie van terlipressine in moedermelk is niet onderzocht bij dieren. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Bij de beslissing om het borst voeden voort te zetten of te staken of de therapie met terlipressine voort te zetten of te staken moet het voordeel van borstvoeding voor het kind en het belang van de terlipressine behandeling voor de patiënte worden afgewogen.

Vruchtbaarheid

Gegevens over vruchtbaarheid duiden niet op bijzonderheden

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

Er zijn geen gegevens over de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

Orgaansysteem	Ze er vaak (≥1/10)	Vaak (>1/100, < 1/10)	Soms (>1/1000, < 1/100)	Zelden (>1/10 000, < 1/1000)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Sepsis/septische shock ^a	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyponatriemie indien de vochtbalans niet gecontroleerd wordt	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn		

Hartaandoeningen		Bradycardie	Atrium fibrilleren, Ventriculaire extrasystolen, tachycardie, pijn op de borst, myocardinfarct, teveel vocht met pulmonair oedeem, torsade de pointes, hartfalen	
Bloedvataandoeningen		Perifere vasoconstrictie, perifere ischemie, bleekheid van het gezicht, hypertensie	Intestinale ischaemie, perifere cyanose, opvliegers	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	respiratoir falen ^a , dyspneu ^a	Longoedeem ^a , ademnood ^a	Ademnood ^b , respiratoir falen ^b longoedeem ^b	Dyspneu ^b
Maagdarmstelsel aandoeningen		Voorbijgaande buikkrampen, voorbijgaande diarree	Voorbijgaande misselijkheid, voorbijgaand braken	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huidnecrose	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Baarmoedercontractie, verminderde bloeddorstrooming baarmoeder	
Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening			Necrose op de injectieplaats	

^a 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.

^b Van toepassing op bloedende oesophagusvarices

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.

4.9 Overdosering

De aanbevolen dosering (1,7 mg terlipressine /4 uur) dient niet overschreden te worden aangezien het risico op ernstige circulatoire bijwerkingen dosisafhankelijk is. Bij overdosering valt dialyse te overwegen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hormonen van de hypofyseachterkwab, ATC-code: H 01 BA 04

Terlipressine is een synthetisch structuuranaloog van het natuurlijke hypofyse achterkwabhormoon argininevasopressine. Op de 8-plaats is arginine vervangen door lysine en aan het N-uiteinde zijn drie glycine-groepen gekoppeld.

Terlipressine is een hormonogeen dat zelf weinig activiteit bezit. Na injectie wordt in het lichaam enzymatisch de triglycylgroep verwijderd waardoor de werkzame metaboliet lysinevasopressine ontstaat. Vasoconstrictie wordt bewerkstelligd met name in de tractus digestivus en de uterus. In het poortadersysteem treedt bloeddrukdaling op. De werking duurt 2 - 8 uur. Terlipressine veroorzaakt geen ACTH afgifte, heeft vrijwel geen fibrinolytische respons tot gevolg en bezit een geringe anti-diuretische activiteit.

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

Distributie:

Het fictief verdelingsvolume bedraagt ongeveer 0,5 l/kg lichaamsgewicht.

Eliminatie:

De plasmahalfwaardetijd bedraagt 24 minuten. De eliminatie kan beschreven worden met het zgn. twee-compartimenten model. Tijdens de distributiefase bedraagt de halfwaardetijd ca. 9 minuten, tijdens de eliminatiefase is deze ca. 51 minuten. De totale klaring is ongeveer 7 ml/kg min. Minder dan 1% van het toegediende terlipressine verschijnt onveranderd in de urine.

Biotransformatie:

Door aminopeptidases wordt terlipressine omgezet in lysinevasopressine. Een maximum in de lysinevasopressine-spiegel wordt waargenomen 60-120 minuten na injectie van terlipressine.

Aangrijpingsplaatsen voor de verdere afbraak zijn de 7-8 en de 8-9 verbindingen. Daarnaast zijn de disulfide-verbinding en de 1-2 positie de plaatsen waar peptidases in met name nieren, hersenen, lever en uterus op aangrijpen.

Placentapassage:

Gegevens over placentapassage zijn niet gerapporteerd. Zie "Gebruik bij zwangerschap".

Penetratie in liquor:

Gegevens over terlipressine zijn niet gerapporteerd. Analoge verbindingen blijken niet in de liquor door te dringen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Pre-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van enkelvoudige en herhaalde doses toxiciteit en genotoxiciteit. Bij doseringen die van toepassing zijn voor de mens waren de enige effecten die gezien werden bij dieren, die effecten die toegeschreven kunnen worden aan de farmacologische activiteit van terlipressine. Er zijn geen farmacokinetische data beschikbaar bij dieren om de plasmaspiegels waarop deze effecten zich voordoen te vergelijken bij de mens, maar aangezien de toedieningsweg intraveneus was, is een substantieel systemische blootstelling te verwachten voor de dierstudies.

Een embryofetale studie in ratten toonde geen neveneffecten aan van terlipressine, maar bij konijnen traden aborties op die waarschijnlijk gerelateerd waren aan maternale toxiciteit en er werden ossificatie-afwijkingen gezien in een klein aantal foetussen en een geïsoleerd geval van een gespleten gehemelte.

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met terlipressine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Azijnzuur (E260)
Natriumacetaat
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Één doos bevat 5 heldere, glazen ampullen van 8,5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Ferring BV
Polarisavenue 130
2132 JX HOOFDORP
Tel: 023 5680300

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

RVG 35309

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 19 december 2008

Datum van laatste verlenging: 19 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1: 28 maart 2023