

**Bijlage II**  
**Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Bij de laatste PSUSA-procedure (Periodic safety update report single assessment, één beoordeling van periodieke veiligheidsverslagen) (PSUSA/00002905/202104) voor terlipressine bevattende geneesmiddelen, die in december 2021 door het PRAC werd afgerond, werd kennis genomen van nieuwe veiligheidsgegevens uit het CONFIRM-onderzoek (Wong et al., 2021) vastgesteld. In dit onderzoek werd, ondanks een significant verhoogd effect op de omkering van HRS type 1 in de terlipressine-groep (het primaire eindpunt voor de werkzaamheid), geen overlevingsvoordeel waargenomen op dag 90 in vergelijking met de placebogroep. Op dag 90 waren in de terlipressine-groep 101 patiënten (51 %) overleden, en in de placebogroep 45 patiënten (45 %). Van de sterfgevallen die binnen 90 dagen werden gemeld, was 11 % van de patiënten in de terlipressine-groep overleden als gevolg van ademhalingsstoornissen, tegenover 2 % van de patiënten in de placebogroep. Bovendien was de incidentie van respiratoir falen en acuut respiratoir falen in de terlipressine-groep hoger dan in de placebogroep (10 % vs. 3 % voor respiratoir falen en 4 % vs. 2 % voor acuut respiratoir falen). Tevens werd er een disbalans waargenomen bij ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) van sepsis en septische shock (7 % vs. 0 %).

Post-hocanalyse van het CONFIRM-onderzoek liet een verslechterde uitkomst zien in de terlipressine-arm ten opzichte van de placebo-arm in de subgroep van patiënten met een basislijn-serumcreatininespiegel hoger dan 5 mg/dl. Daarom was nader onderzoek nodig van patiëntengroepen en risicofactoren die in verband worden gebracht met een verhoogd risico op respiratoir falen en overlijden.

Bij patiënten met cirrose met initiële acute nierschade (AKI) stadium >1a wordt aanbevolen om bij toediening van terlipressine gelijktijdig albumine toe te dienen om normovolemie te bevorderen en te onderhouden volgens de guideline for the management of patients with decompensated cirrhosis (richtlijn voor de behandeling van patiënten met gedecompenseerde cirrose) van de European Association for the Study of the Liver (EASL, Europese vereniging voor leveronderzoek) (EASL, 2018). Albumine werd daarom in het CONFIRM-onderzoek in beide onderzoeksarmen als standaardbehandeling gebruikt. Uit de resultaten van het CONFIRM-onderzoek is een hypothese afgeleid dat de waargenomen hoge incidentie van ademhalingsfunctiestoornis te wijten kunnen zijn aan een potentiële farmacodynamische interactie tussen albumine en terlipressine. Nader onderzoek naar de baten-risicoverhouding van het gecombineerde gebruik van albumine en terlipressine was daarom noodzakelijk.

In de EU-productinformatie wordt aanbevolen terlipressine toe te dienen als bolus en bolustoediening werd ook in het CONFIRM-onderzoek gebruikt. Uit een onderzoek van Cavallin et al. (2016) bleek dat continue infusie van terlipressine gepaard gaat met een beter veiligheidsprofiel dan bolustoediening, waardoor hoge piekplasmaconcentraties van terlipressine worden vermeden, zodat het aantal ernstige ongewenste voorvallen zoals vochtophoping en respiratoir falen mogelijk kan worden verminderd. Om op te helderen of de baten-risicoverhouding van terlipressine voor de indicatie HRS kon worden verbeterd door de aanbevolen posologie aan te passen, was nader onderzoek van het bewijs vereist.

In het kader van de bovengenoemde PSUSA was het PRAC van oordeel dat, om de baten-risicoverhouding van terlipressine in HRS te kunnen beoordelen, een grondige beoordeling in de gepaste procedure nodig is.

In het licht van de voornoemde bedenkingen zette het Deense geneesmiddelenbureau daarom op 22 december 2021 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG op grond van geneesmiddelenbewakingsgegevens in gang en verzocht het PRAC de invloed van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van terlipressine bevattende geneesmiddelen te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen

van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken. Deze procedure beperkte zich tot de indicatie voor HRS type 1.

Het PRAC heeft op vrijdag 29 september 2022 een aanbeveling vastgesteld die vervolgens is beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

### **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC**

Het voordeel van terlipressine bij de behandeling van HRS type 1 werd geacht te zijn vastgesteld op basis van bewijsmateriaal uit klinische onderzoeken en meta-analyse dat een consistent effect van terlipressine op omkering van HRS type 1 in vergelijking met placebo en midodrine/octreotide aantoonde. De nieuwe gegevens van het CONFIRM-onderzoek ondersteunden de vastgestelde werkzaamheid van terlipressine bij de behandeling van HRS type 1 als werd gekeken naar de uitkomst van omkering van HRS type 1. Daarnaast werd kennis genomen van andere meta-analyses waarin vergelijkbare werkzaamheidsresultaten ten gunste van terlipressine werden gemeld. Samengevoegde gegevens van de Mallinckrodt-onderzoeken (OT-0401, REVERSE en CONFIRM) wezen echter niet op statistische verschillen in overleving tussen terlipressine en placebo op enig meetpunt tot 90 dagen. In de enige meta-analyse waarin CONFIRM is opgenomen, werd dan ook geen verschil in overleving tussen terlipressine en placebo geconstateerd. Het PRAC was van oordeel dat deze bevinding een punt van zorg is, aangezien de meest relevante uitkomst voor patiënten met HRS type 1 verbetering van hun kans op een levertransplantatie is door een verlenging van de overleving. De overlevingsuitkomst is echter met enige onzekerheid omgeven, aangezien het beoordeelde bewijs (onderzoeken en meta-analyse) verschillende resultaten oplevert vanwege de heterogeniteit van de onderzoeken en afhankelijk van de specifieke selectiecriteria die in de meta-analyses werden toegepast. Enkele van de kleinste gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) wijzen wel op een niet-significant overlevingsvoordeel ten gunste van terlipressine, terwijl dit bij de grootste RCT's niet het geval is. Gecombineerd en gewogen op basis van de onderzoeksomvang lijkt het overlevingsvoordeel dus te verdwijnen.

Bij het beoordelen van de risicofactoren voor een verminderde of non-respons op behandeling met terlipressine werd waargenomen dat het proportionele effect van terlipressine op de HRS-omkering verminderd leek bij behandeling van patiënten met een basislijn-sCr hoger dan 5 mg/dl. Bovendien kwam uit de samengevoegde gegevens van de onderzoeken OT-0401, REVERSE, CONFIRM naar voren dat patiënten met een basislijn-sCr hoger dan 5 mg/dl na 14 dagen een tweemaal hoger risico op overlijden hadden ten opzichte van placebo. In absolute cijfers is er een verschil van 27,2 % in sterfte ten gunste van placebobehandeling. Patiënten met een gevorderde nierfunctiestoornis met een creatininespiegel hoger dan 5 mg/dl hadden in het onderzoek daarom geen voordeel van behandeling met terlipressine. Het PRAC heeft de prognostische betekenis van de drempel (sCr hoger dan 5 mg/dl) voor een ongunstige uitkomst voor de individuele patiënt besproken en was van oordeel dat gevallen van patiënten met HRS type 1 die met terlipressine worden behandeld complex zijn en dat hun prognose hoogstwaarschijnlijk ook zal afhangen van veel andere belangrijke prognostische factoren, waaronder bijvoorbeeld leeftijd, oorzaak van cirrose (bijv. door alcohol of niet door alcohol) en comorbiditeiten. Evenzo liet de post-hocanalyse van het CONFIRM-onderzoek door Wong et al. (2022) verminderde werkzaamheid en verhoogde sterfte zien bij patiënten met zeer gevorderde leverziekte, gedefinieerd als ACLF graad 3. Het PRAC merkte op dat dit post-hocanalyses zijn die met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Bovendien werd opgemerkt dat de beslissingen over behandeling van individuele gevallen van HRS type 1 aan de clinicus moeten worden overgelaten, aangezien de behandeling van deze patiënten is afgestemd op hun individuele omstandigheden en plaatsvindt onder begeleiding van hooggekwalificeerde deskundigen. Dit werd beaamd door de deskundigen die tijdens de procedure door het PRAC werden geraadpleegd. In lijn met de

waarnemingen en de discussie was het PRAC van mening dat de beoordeelde gegevens aanleiding geven tot bezorgdheid over de voordelen en risico's van behandeling met terlipressine in specifieke patiëntengroepen, en daarom was het PRAC van oordeel dat in de productinformatie (rubriek 4.2 en 4.4 van de SPC en de desbetreffende rubrieken van de bijsluiter) een waarschuwing moet worden opgenomen om behandeling met terlipressine te vermijden bij patiënten met een basislijn-sCr hoger dan 5 mg/dl en/of ACLF graad 3.

Uit de beoordeelde veiligheidsgegevens bleek dat de sterfte tot dag 90 in de terlipressine-arm hoger was dan in de placebo-arm in het CONFIRM-onderzoek. Bij een hoger percentage proefpersonen in de terlipressine-arm in het CONFIRM-onderzoek werd melding gedaan van fatale ongewenste voorvallen die verband hielden met respiratoir falen, sepsis en septische shock; analyses van de samengevoegde onderzoeksgegevens lieten vergelijkbare bevindingen zien. De meest gemelde respiratoire ongewenste voorvallen in de terlipressine-arm waren respiratoir falen, dyspneu, longoedeem en pleurale effusie en deze voorvallen werden gemeld met een hogere incidentie in de terlipressine-arm dan in de placebo-arm. Op basis van de samengevoegde gegevens van de drie beoordeelde onderzoeken merkte het PRAC op dat de incidentie van respiratoir falen en gerelateerde ongewenste voorvallen in de terlipressine-arm aanzienlijk hoger was dan de geschatte incidentie zoals momenteel vermeld in rubriek 4.8 van de SPC. Zo heeft respiratoir falen daar momenteel de frequentie soms. Het PRAC was daarom van oordeel dat de frequenties van de bijwerkingen 'respiratoir falen', 'longoedeem', 'ademnood', 'dyspneu' in de productinformatie moeten worden aangepast. Er werd besproken of controle op deze bijwerkingen noodzakelijk is. De deskundigen waren het erover eens dat een waarschuwing om te controleren op vochtophoping nodig is, samen met een dienovereenkomstige aanpassing van de protocollen van de behandelcentra wat betreft de behandeling met albumine en diuretica, zonder dat een exact omschreven protocol of tool werd vastgesteld. De productinformatie dient een formulering te bevatten met een instructie voor voorschrijvers en patiënten dat tijdens de behandeling regelmatige controle nodig is (bloeddruk, hartfrequentie, zuurstofverzadiging, serumspiegels van natrium en kalium, en ook de vochtbalans) en dat bijzondere zorgvuldigheid in acht dient te worden genomen bij de behandeling van patiënten met cardiovasculaire of pulmonale ziekte. Daarnaast moeten er instructies worden toegevoegd om de behandeling met terlipressine niet te starten bij patiënten bij wie zich nieuwe ademhalingsproblemen of een verergering van een ademhalingsaandoening voordoen, en de behandeling stop te zetten als symptomen van respiratoir falen ernstig zijn of niet verdwijnen (rubriek 4.4 van de SPC en de desbetreffende rubriek(en) van de bijsluiter).

Er werden ook risicofactoren voor de ontwikkeling van ademhalingsvoorvallen beoordeeld. Volgens een post-hoc-subgroepanalyse van het CONFIRM-onderzoek was het verschil in risico op het ontwikkelen van respiratoir falen en vochtophoping-gerelateerde SAE's bij behandeling met terlipressine in vergelijking met placebo het grootst voor de groep patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, met name patiënten met ACLF graad 3 en een MELD-score  $\geq 39$ . Het werkingsmechanisme tussen een ernstig verminderde leverfunctie en een verhoogde gevoeligheid voor door terlipressine veroorzaakte ademhalingsstoornissen is nog niet duidelijk en het verband kan door andere factoren worden verstoord. Het PRAC merkte op dat het om post-hocanalyses gaat die met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Bovendien werd, net als bij de conclusies met betrekking tot een kleiner voordeel in deze patiëntsubgroepen, opgemerkt dat de beslissingen over behandeling van individuele gevallen van HRS type 1 aan de clinicus moeten worden overgelaten, aangezien de behandeling van deze patiënten is afgestemd op hun individuele omstandigheden en plaatsvindt onder begeleiding van hooggekwalificeerde deskundigen. Dit werd beaamd door de deskundigen die tijdens de procedure door het PRAC werden geraadpleegd. In lijn met de waarnemingen en de discussie was het PRAC van mening dat de beoordeelde gegevens aanleiding geven tot bezorgdheid over het risico dat behandeling met terlipressine inhoudt voor specifieke groepen patiënten met HRS type 1, en concludeerde het daarom dat het van nut is om in de

productinformatie een waarschuwing op te nemen met betrekking tot het verband tussen ACLF graad 3 en/of een MELD-score  $\geq 39$  en de ontwikkeling van respiratoir falen en verhoogde sterfte als gevolg daarvan (rubriek 4.4 van de SPC en de desbetreffende rubriek(en) van de bijsluiter).

De modifierende rol van albumine in het verband tussen terlipressine en respiratoir falen werd ook besproken. Aangenomen wordt dat patiënten met hoge serumalbuminespiegels een hoger risico op respiratoir falen lopen wanneer zij met terlipressine worden behandeld. In de CONFIRM-onderzoek werd vooraf albumine gebruikt in grotere doses dan aanbevolen in de EASL-richtlijnen en zoals gerapporteerd door de bij de beoordeling geraadpleegde deskundigen, wat kan hebben bijgedragen tot de bovengenoemde veiligheidsbevindingen. Het PRAC was van oordeel dat, gezien de gerapporteerde verschillen in de praktijken tussen de VS en de EU en gezien het feit dat albumine tot de standaardzorg behoort en de doeltreffendheid van terlipressine afhangt van infusie van albumine, voor het gelijktijdige gebruik van albumine geen maatregel hoeft te worden ingesteld. Het is echter relevant om de productinformatie van terlipressine-producten aan te scherpen met de aanbeveling om voorzichtigheid te betrachten wanneer terlipressine samen met humaan albumine wordt toegediend en om verlaging van de dosis humaan albumine te overwegen in geval van klachten of symptomen van respiratoir falen of vochtophoping (rubriek 4.4 van de SPC en de desbetreffende rubriek(en) van de bijsluiter).

Op grond van de disbalans van gevallen van sepsis/septische shock tussen de terlipressine-arm en de placebo-arm in alle drie de onderzoeken, het feit dat het verschil in risico (RD) van 7 % (95 % BI = 3,5, 10,5) in het CONFIRM-onderzoek statistisch significant is en dat sepsis/septische shock een ernstig voorval en een potentiële fatale complicatie voor deze patiënten vormt (60 % van de patiënten met sepsis in het CONFIRM-onderzoek overleed hieraan), was het PRAC van oordeel dat sepsis/septische shock een belangrijk vastgesteld risico van terlipressine is dat moet worden opgenomen in de lijst van bijwerkingen in de productinformatie, samen met een waarschuwing voor voorschrijvers en patiënten over deze voorvallen. Daarnaast dient de productinformatie instructies te bevatten voor dagelijkse controle op symptomen die wijzen op infectie (rubriek 4.4 en 4.8 van de SPC en de desbetreffende rubrieken van de bijsluiter).

Er werd gekeken naar het bewijs betreffende de alternatieve toedieningswijze via continue intraveneuze (i.v.) infusie. De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen hebben informatie overgelegd van verschillende onderzoeken<sup>1</sup> die zijn gepubliceerd in de literatuur waarin het effect van continue intraveneuze infusie van terlipressine bij HRS type 1 in verschillende settings wordt onderzocht. Het PRAC merkte op dat de gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van continue infusie beperkt zijn, in het bijzonder in onderzoeken waarin continue infusie wordt vergeleken met bolusinjectie. Uit de beoordeelde onderzoeken uit de literatuur, en met name het grootste gevonden onderzoek (Cavallin, 2016), blijkt echter dat continue intraveneuze infusie van terlipressine een behandelingsrespons oplevert die vergelijkbaar is met die van intraveneuze bolus van terlipressine, en tot lagere percentages ongewenste voorvallen leidt. Tijdens klinische onderzoeken was de aanvangsdosis 2 mg/dag. Als geen behandelingsrespons werd waargenomen, kon de dosis worden verhoogd tot maximaal 12 mg/dag. Bij deze doseringen was het percentage behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen nog steeds laag. Bovendien was de totale concentratie terlipressine in het bloed na intraveneuze infusie lager dan na de bolus. Het PRAC merkte op dat de positieve uitkomsten van de onderzoeken ertoe hebben geleid dat continue infusie werd opgenomen in de richtlijnen voor klinische behandeling (EASL, 2018) en de klinische praktijk. Deze resultaten worden overigens ook bevestigd door de door AHEG gerapporteerde klinische ervaring. De AHEG-deskundigen beschreven dat de klinische ervaringen die zij hebben opgedaan de huidige doseringsaanbevelingen van continue intraveneuze infusie in richtlijnen voor klinische behandeling (EASL 2018) bevestigden. Hetzelfde geldt

---

<sup>1</sup> Halimi, 2002; Angeli, 2006; Angeli, 2008; Gerbes, 2009; Cavallin, 2015; Cavallin, 2016; Arora, 2020; Kulkarni, 2022.

voor de twee bestaande aanpassingen van nationale SPC's met betrekking tot continue infusie als alternatief voor bolusinfusie, die al in Italië en Oostenrijk zijn doorgevoerd.

Ondanks de beschreven beperkingen van het bewijs was het PRAC al met al van oordeel dat continue intraveneuze infusie van terlipressine het algehele veiligheidsprofiel in klinisch significante mate verbetert, terwijl de werkzaamheid niet wordt beïnvloed; de lagere dagelijkse dosis terlipressine in combinatie met stabielere plasmaconcentraties van continue infusie kan het veiligheidsprofiel verbeteren, terwijl toch vergelijkbare responspercentages worden bereikt. Het PRAC was van oordeel dat de waargenomen verlaging van het totale aantal behandelingsgerelateerde ernstige ongewenste voorvallen (zoals vooraf gedefinieerd door Cavallin, 2016) voor continue infusie specifiek kon worden geëxtrapoleerd naar de SAE's van ademhalingsstoornissen en sepsis die in de veiligheidsbeoordeling aan de orde waren. Er blijft echter onzekerheid bestaan over de vraag of deze toedieningswijze het risico op respiratoir falen en sepsis kan verminderen in vergelijking met een bolusinjectie. In het licht van de beoordeelde gegevens is het PRAC van mening dat de productinformatie dient te worden aangepast met de aanbeveling te kiezen voor continue infusie als alternatief voor bolustoediening. Daarnaast zijn duidelijke doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2 van de SPC nodig om medicatiefouten te vermijden.

Tevens werd overeenstemming bereikt over een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners ('direct healthcare professional communication') en een voorlichtingsplan om de desbetreffende professionele zorgverleners te informeren over de hierboven beschreven overeengekomen nieuwe aanbevelingen en risicobeperkende maatregelen.

Gezien het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van terlipressine bevattende geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van HRS type 1 gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

### **Redenen voor de aanbeveling van het PRAC**

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) heeft de procedure van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EC gevolgd naar aanleiding van de beoordeling van gegevens met betrekking tot geneesmiddelenbewaking voor terlipressine bevattende geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van HRS type 1.
- Het PRAC heeft het geheel aan gegevens, met inbegrip van de klinische gegevens van het CONFIRM-onderzoek, de samengevoegde gegevens van drie onderzoeken (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) en de door de houder(s) van de vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk ingediende gegevens in aanmerking genomen. Het PRAC heeft ook de uitkomst van overleg met een ad-hocgroep van deskundigen in aanmerking genomen.
- Het PRAC heeft op basis van de beschikbare werkzaamheidsgegevens (met inbegrip van gegevens die beschikbaar kwamen sinds de afgifte van de oorspronkelijke handelsvergunning) geconcludeerd dat het bewijs geen ernstige twijfels doet rijzen over de vastgestelde werkzaamheid met betrekking tot de uitkomst van omkering van HRS type 1, terwijl het overlevingsvoordeel onzeker blijft.
- Het PRAC heeft tevens geconcludeerd dat het gebruik van terlipressine bevattende geneesmiddelen voor de behandeling van HRS type 1 gepaard gaat met een verhoogd risico op respiratoir falen en een risico op sepsis/septische shock. Het PRAC heeft geconstateerd dat gelijktijdig gebruik van albumine en terlipressine een potentieel additief effect heeft, aangezien albumine zelf gepaard gaat met een risico op vochtophoping en respiratoir falen en aangezien

in het algemeen in CONFIRM hogere doses albumine werden gebruikt in vergelijking met de klinische richtlijnen van de EU.

- Het PRAC heeft geadviseerd dat de productinformatie gelet op de huidige klinische kennis over de veiligheid van terlipressine bij gebruik voor de behandeling van HRS type 1 dient te worden aangepast door toevoeging van waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen met betrekking tot respiratoir falen en sepsis/septische shock. Het PRAC heeft ook geadviseerd om in de productinformatie een waarschuwing op te nemen om albumine met voorzichtigheid te gebruiken bij toediening in combinatie met terlipressine.
- Het PRAC was van mening dat de beoordeelde gegevens aanleiding geven tot bezorgdheid over de voordelen en risico's van behandeling met terlipressine in specifieke patiëntengroepen, namelijk bij patiënten met een gevorderde nierfunctiestoornis (gedefinieerd door een baselijn-sCR hoger dan 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) en ernstige leverziekte (gedefinieerd als ACLF graad 3 en/of een MELD-score  $\geq 39$ ), aangezien het gebruik van terlipressine in deze patiëntengroepen gepaard gaat met een verhoogd risico op sterfte, verminderde werkzaamheid en een verhoogd risico op ongewenste voorvallen, waaronder respiratoir falen (specifiek voor patiënten met ACLF graad 3 en/of een MELD-score  $\geq 39$ ). Het PRAC heeft derhalve geconcludeerd dat de productinformatie moet worden aangepast door daarin te vermelden dat het gebruik van terlipressine voor de behandeling van HRS type 1 bij patiënten met een baselijn-sCR hoger dan 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl) of een ACLF graad 3 en/of een MELD-score  $\geq 39$  moet worden vermeden, tenzij de professionele zorgverleners van oordeel zijn dat bij de specifieke patiënt de voordelen van behandeling met terlipressine groter zijn dan de risico's.
- Het PRAC heeft verder bewijs bestudeerd met betrekking tot de toediening van terlipressine via continue intraveneuze infusie, als alternatief voor de goedgekeurde toedieningswijze (bolusinjectie). Hoewel het PRAC heeft opgemerkt dat het beschikbare bewijs beperkt is, wijst dit er al met al op dat continue infusie het algehele veiligheidsprofiel van terlipressine in klinisch significante mate verbetert, met behoud van de werkzaamheid. Als risicobeperkende maatregel heeft het PRAC daarom aanbevolen continue intraveneuze infusie als alternatieve toedieningswijze op te nemen in de productinformatie.
- Het PRAC is ook overeengekomen dat een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners ('direct healthcare professional communication') dient te worden verspreid en een voorlichtingsplan dient te worden opgezet om de aandacht te vestigen op de nieuwe informatie en de waarschuwingen met betrekking tot de vastgestelde risico's die aan de productinformatie zijn toegevoegd.

Gezien het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van terlipressine bevattende geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van HRS type 1 gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het Comité beveelt daarom aan de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van terlipressine bevattende geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van HRS type 1 te wijzigen.

### **Standpunt van de CMD(h)**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

***Algemene conclusie***

De CMD(h) is daarom van oordeel dat de baten-risicoverhouding van terlipressine bevattende geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van HRS type 1 gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt daarom aan de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van terlipressine bevattende geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van HRS type 1 te wijzigen.