

## **Anhang III**

### **Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen**

*Hinweis:*

Diese Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage sind das Ergebnis des Referral-Verfahrens.

Die Produktinformationen dürfen nachfolgend durch die nationalen Behörden der Mitgliedstaaten, nach Rücksprache mit dem Reference Member State, falls zutreffend, in Übereinstimmung mit den in Kapitel 4 von Titel III der Richtlinie 2001/83/EC festgelegten Verfahren aktualisiert werden.

## **Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen**

*Für alle Produkte in Anhang I werden die bestehenden Produktinformationen geändert (Einfügung, Ersetzung oder Streichung des Textes, je nachdem), um den vereinbarten Wortlaut wie unten angegeben wiederzugeben:*

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

*[Der folgende Wortlaut sollte ggf. hinzugefügt werden]*

### Art der Anwendung

Als Alternative zur Bolusinjektion kann Terlipressin als kontinuierliche intravenöse (i.v.) Infusion mit einer Anfangsdosis von 2 mg Terlipressinacetat/24 Stunden verabreicht werden, die auf maximal 12 mg Terlipressinacetat/24 Stunden erhöht werden kann. Die Verabreichung von Terlipressin als kontinuierliche intravenöse Infusion kann möglicherweise mit einer geringeren Rate an schweren unerwünschten Ereignissen assoziiert sein als die Verabreichung als i.v.-Bolus (siehe Abschnitt 5.1).

### Besondere Bevölkerungsgruppen

#### Hepatorenales Syndrom Typ 1

#### Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Terlipressin sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung, d. h. mit einem Ausgangswert für Serumkreatinin  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), vermieden werden, es sei denn, der individuelle Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.4).

#### Beeinträchtigung der Leberfunktion

Terlipressin sollte bei Patienten mit ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) Grad 3 und/oder einem MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease)  $\geq 39$  vermieden werden, es sei denn, der individuelle Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.4).

### Art der Anwendung

Hepatorenales Syndrom Typ 1: (...) oder i.v.-Infusion

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]*

### **Überwachung während der Behandlung**

Während der Behandlung sind regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks, der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung, der Natrium- und Kalium-Serumspiegel sowie des Flüssigkeitshaushalts erforderlich. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen geboten, da Terlipressin eine Ischämie und eine Lungenstauung hervorrufen kann.

## Hepatorenales Syndrom Typ 1

### Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Terlipressin sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung, d.h. mit einem Ausgangswert für Serumkreatinin  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), bei der Behandlung des hepatorenalen Syndroms Typ 1 vermieden werden, es sei denn, der individuelle Nutzen überwiegt die Risiken. In klinischen Studien wurden eine geringere Wirksamkeit bei der Umkehrung des hepatorenalen Syndroms, ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse und eine erhöhte Sterblichkeit in dieser Patientengruppe beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

### Beeinträchtigung der Leberfunktion

Terlipressin sollte bei Patienten mit ACLF Grad 3 und/oder einem MELD-Score  $\geq 39$  bei der Behandlung des hepatorenalen Syndroms Typ 1 vermieden werden, es sei denn, der individuelle Nutzen überwiegt die Risiken. In klinischen Studien wurden eine geringere Wirksamkeit bei der Umkehrung des hepatorenalen Syndroms, ein erhöhtes Risiko für Ateminsuffizienz und eine erhöhte Sterblichkeit in dieser Patientengruppe beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

### Respiratorische Ereignisse

Bei Patienten, die wegen des hepatorenalen Syndroms Typ 1 mit Terlipressin behandelt wurden, wurde über tödliche Fälle von Ateminsuffizienz, einschließlich Ateminsuffizienz aufgrund von Flüssigkeitsüberladung, berichtet.

Patienten mit neu auftretenden Atembeschwerden oder einer Verschlechterung der Atemwegserkrankung sollten vor der ersten Dosis von Terlipressin stabilisiert werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Terlipressin zusammen mit Humanalbumin als Teil der Standardbehandlung des hepatorenalen Syndroms Typ 1 verabreicht wird. Bei Anzeichen oder Symptomen von Ateminsuffizienz oder Flüssigkeitsüberladung sollte eine Dosisreduzierung von Humanalbumin in Betracht gezogen werden. Wenn die respiratorischen Symptome schwerwiegend sind oder sich nicht bessern, sollte die Behandlung mit Terlipressin abgebrochen werden.

### Sepsis/septischer Schock

Fälle von Sepsis/septischem Schock, einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die mit Terlipressin wegen des hepatorenalen Syndroms Typ 1 behandelt wurden. Die Patienten sollten täglich auf Infektionszeichen oder -symptome überwacht werden.

## 4.8 Nebenwirkungen

*[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]*

Es gibt Nebenwirkungen, die in der Tabelle doppelt aufgeführt sind, da die geschätzten Häufigkeiten je nach Indikation unterschiedlich sind.

*[Die folgende(n) unerwünschte(n) Wirkung(en) sollte(n) wie folgt hinzugefügt oder geändert werden:]*

Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums:

Sehr häufig: Ateminsuffizienz<sup>a</sup>

Sehr häufig: Dyspnoe<sup>a</sup>

Häufig: Lungenödem<sup>a</sup>

Häufig: Atemnot<sup>a</sup>

Gelegentlich: Ateminsuffizienz<sup>b</sup>

Gelegentlich: Lungenödem<sup>b</sup>

Gelegentlich: Atemnot<sup>b</sup>

Selten: Dyspnoe<sup>b</sup>

Systemorganklasse Infektionen und Schädlingsbefall:

Häufig: Sepsis/septischer Schock<sup>a</sup>

**<sup>a</sup> Gilt für das hepatorenale Syndrom Typ 1. Die Häufigkeiten wurden auf der Grundlage der gepoolten Sicherheitspopulation in den klinischen Studien OT-0401, REVERSE und CONFIRM berechnet.**

**<sup>b</sup> Anwendbar auf <andere zugelassene Indikationen außer dem hepatorenenalen Syndrom Typ 1>**

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Sicherheit in Bezug auf die Art der Anwendung

Auf der Grundlage der Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie kann die Verabreichung von Terlipressin als kontinuierliche i.v.- Infusion möglicherweise mit einer geringeren Rate an schweren unerwünschten Ereignissen verbunden sein als die Verabreichung als i.v.- Bolus (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

*[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]*

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kontinuierliche intravenöse Infusion gegenüber intravenöser Bolusgabe bei der Behandlung des hepatorenenalen Syndroms Typ 1 bei Patienten mit Leberzirrhose

Die Sicherheit einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von Terlipressin wurde in einer offenen, randomisierten und kontrollierten multizentrischen Studie mit intravenöser Bolusgabe verglichen. Insgesamt 78 Patienten mit hepatorenalem Syndrom Typ 1 wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von Terlipressinacetat mit einer Anfangsdosis von 2 mg/Tag oder einer intravenösen Bolusgabe von Terlipressinacetat mit einer Anfangsdosis von 0,5 mg alle 4 Stunden zugewiesen. Bei fehlendem Ansprechen wurde die Dosis in beiden Gruppen schrittweise auf eine endgültige Dosis von 12 mg/Tag erhöht. Albumin wurde in beiden Gruppen in der gleichen Dosis verabreicht. Als primärer Endpunkt wurde die Rate von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen in den beiden Gruppen definiert. Sowohl die Gesamtzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse als auch der schweren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse war in der Gruppe mit kontinuierlicher Infusion niedriger als in der Bolusgruppe (alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse: 12/34 Patienten (35 %) gegenüber 23/37 Patienten (62 %),  $p < 0,025$ ; schwere behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse: 7/34 Patienten (21 %) gegenüber 16/37 Patienten (43 %),  $p < 0,05$ ). Die Ansprechrate auf Terlipressin unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen der Dauerinfusions- und der Bolusgruppe (76% vs. 65%). Die Wahrscheinlichkeit eines 90-tägigen transplantationsfreien Überlebens unterschied sich nicht signifikant zwischen der Gruppe mit kontinuierlicher Infusion und der Bolusgruppe (53 % vs. 69 %).

Packungsbeilage

## 2. Was sollten Sie vor der <Anwendung> von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]

<PRODUKTNAME> kann Ihr Risiko für die Entwicklung einer Ateminsuffizienz erhöhen, die lebensbedrohlich sein kann. Wenn Sie vor der Verabreichung von <PRODUKTNAME> oder während der Behandlung Atembeschwerden oder Symptome einer Flüssigkeitsüberladung haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn Sie wegen einer sehr schweren Leber- und Nierenerkrankung (hepatorenales Syndrom Typ 1) behandelt werden, sollte Ihr Arzt sicherstellen, dass Ihre Herzfunktion sowie Ihr Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt während der Behandlung überwacht werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie eine bestehende Herz- oder Lungenerkrankung haben, da <PRODUKTNAME> eine Herzschämie (Verminderung der Durchblutung des Herzens) und eine Ateminsuffizienz (schwere Atembeschwerden) hervorrufen kann. Eine Behandlung mit <PRODUKTNAME> sollte vermieden werden, wenn Sie an Leberversagen mit multiplen Organversagen und/oder Nierenversagen mit sehr hohen Kreatininwerten (einem Abfallprodukt) im Blut leiden, da dies Ihr Risiko für Nebenwirkungen erhöht.

Wenn Sie wegen einer sehr schweren Leber- oder Nierenerkrankung behandelt werden, kann <PRODUKTNAME> Ihr Risiko für die Entwicklung einer Sepsis (Bakterien im Blut und die extreme Reaktion des Körpers auf eine Infektion) und eines septischen Schocks (ein ernster Zustand, der eintritt, wenn eine schwere Infektion zu niedrigem Blutdruck und geringer Durchblutung führt) erhöhen. Ihr Arzt wird zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, falls dies auf Sie zutrifft.

## 3. Wie ist X anzuwenden?

[Der folgende Wortlaut sollte ggf. hinzugefügt werden]

<X> wird [injiziert] **oder** intravenös **infundiert**.

Hepatorenales Syndrom Typ 1

Sie können < PRODUKTNAME> auch als Tropf (kontinuierliche intravenöse Infusion) erhalten, in der Regel beginnend mit 2 mg Terlipressinacetat pro Tag und schrittweise erhöht bis maximal 12 mg Terlipressinacetat pro Tag.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Der folgende Wortlaut sollte ggf. hinzugefügt werden]

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder eine andere medizinische Fachkraft:

- **wenn Sie Atembeschwerden entwickeln oder sich Ihre Atmungsfähigkeit verschlechtert (Anzeichen oder Symptome einer Ateminsuffizienz). Diese Nebenwirkung ist sehr häufig, wenn Sie wegen eines hepatorenalen Syndroms vom Typ 1 behandelt werden - sie kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen.**

- **wenn Sie Anzeichen oder Symptome einer Blutinfektion (Sepsis/septischer Schock) entwickeln, die Fieber und Schüttelfrost oder sehr niedrige Körpertemperatur, blasse und/oder bläuliche Haut, schwere Atemnot, weniger Wasserlassen als üblich, schnellen Herzschlag, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit und Schwäche sowie Schwindelgefühl umfassen können. Diese Nebenwirkung tritt häufig auf, wenn Sie wegen**

**eines hepatorenenal Syndroms vom Typ 1 behandelt werden - bis zu 1 von 10 Personen kann davon betroffen sein.**

Andere Nebenwirkungen, die je nach Ihrer Erkrankung unterschiedlich häufig auftreten können.

*Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen*

**Wenn Sie ein hepatorenales Syndrom vom Typ 1 haben:**

**Kurzatmigkeit (Dyspnoe)**

*Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen*

Wenn Sie ein hepatorenales Syndrom vom Typ 1 haben:

Flüssigkeit in der Lunge (Pulmonalödem)

Schwierigkeiten beim Atmen (Atemnot)

*Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen*

Wenn Sie <Krankheiten im Zusammenhang mit den anderen zugelassenen Indikationen außer dem hepatorenenal Syndrom Typ 1> haben:

**Flüssigkeit in der Lunge** (Pulmonalödem)

**Schwierigkeiten beim Atmen** (Atemnot)

*Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Menschen betreffen*

Wenn Sie <Krankheiten im Zusammenhang mit den anderen zugelassenen Indikationen außer dem hepatorenenal Syndrom Typ 1> haben:

Kurzatmigkeit (Dyspnoe)