

### **Liite III**

## **Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin**

*Huomautus:*

Nämä valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset on laadittu lausuntomenettelyn tuloksena.

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat tarvittaessa saattaa valmistetiedot ajan tasalle yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa direktiivin 2001/83/EY III osaston 4 luvussa säädettyjen menettelyjen mukaisesti.

## **Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin**

*Kaikkien liitteessä I lueteltujen valmisteiden nykyiset valmistetiedot muutetaan (tekstin lisääminen, korvaaminen tai poistaminen tarvittaessa) seuraavan hyväksytyn tekstin mukaisesti:*

### **Valmisteyhteenveto**

#### **4.2 Annostus ja antotapa**

*[Seuraava teksti on lisättävä tarvittaessa]*

Antotapa

**Vaihtoehtona bolusinjektiolle terlipressiiniä voidaan antaa jatkuvana laskimoinfuusiona, jolloin aloitusannos on 2 mg terlipressiiniasettaattia 24 tunnissa, ja annosta voidaan nostaa enintään 12 mg:aan terlipressiiniasettaattia 24 tunnissa. Kun terlipressiiniä annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona, vaikeita haittatapahtumia voi esiintyä harvemmin kuin käytettäessä laskimonsisäistä bolusinjektiota (ks. kohta 5.1).**

Erytisryhmät

#### **Tyypin 1 hepatorenaalinen oireyhtymä**

##### **Munuaisten vajaatoiminta**

**Terlipressiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten toimintahäiriö eli joilla seerumin kreatiniiniarvo lähtötilanteessa on  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), jollei hyödyn katsota olevan riskejä suurempi (ks. kohta 4.4).**

##### **Maksan vajaatoiminta**

**Terlipressiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on vaikea kolmannen asteen maksasairaus, joka määritellään akuutiksi maksan vajaatoiminnaksi kroonisen maksasairauden aikana (Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)) ja/tai joilla loppuvaiheen maksasairauden pisteytysmallin (Model for End-stage Liver Disease (MELD)) pistemäärä on  $\geq 39$ , jollei hyödyn katsota olevan riskejä suurempi (ks. kohta 4.4).**

Antotapa

#### **Tyypin 1 hepatorenaalinen oireyhtymä: (...) tai laskimoinfuusio**

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

*[Seuraava teksti on esitettävä tässä kohdassa]*

##### **Hoidonaikainen seuranta**

**Hoidon aikana on seurattava säännöllisesti verenpainetta, sykettä, happisaturaatiota, seerumin natrium- ja kaliumpitoisuutta sekä nestetasapainoa. Sydän- ja verisuonitauteja tai keuhkosairauksia sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä huolellisuutta, koska terlipressiini voi aiheuttaa iskemiaa ja keuhkoverisuonten kongestiota.**

#### **Tyypin 1 hepatorenaalinen oireyhtymä**

##### **Munuaisten vajaatoiminta**

**Terlipressiinin käyttöä tyyppin 1 hepatorenaalisen oireyhtymän hoidossa on vältettävä potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten toimintahäiriö eli joilla seerumin kreatiniiniarvo lähtötilanteessa on  $\geq 442\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), jollei hyödyn katsota olevan riskejä suurempi. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu tehon heikentymistä hepatorenaalisen oireyhtymän hoidossa, haittapahtumariskin vahvistumista ja kuolleisuuden lisääntymistä tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).**

#### **Maksan vajaatoiminta**

**Terlipressiinin käyttöä on vältettävä tyyppin 1 hepatorenaalisen oireyhtymän hoidossa potilailla, joilla on vaikea kolmannen asteen maksasairaus, joka määritellään akuutiksi maksan vajaatoiminnaksi kroonisen maksasairauden aikana (Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)) ja/tai joilla loppuvaiheen maksasairauden pisteytysmallin (Model for End-stage Liver Disease (MELD)) pistemäärä on  $\geq 39$ , jollei hyödyn katsota olevan riskejä suurempi. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu tehon heikentymistä hepatorenaalisen oireyhtymän hoidossa, hengitysvajausriskin kasvua ja kuolleisuuden lisääntymistä tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).**

#### **Keuhkotapahtumat**

**Kuolemaan johtanutta hengitysvajausta, myös nesteylikuormituksesta johtuvaa hengitysvajausta, on ilmoitettu potilailla, joilla tyyppin 1 hepatorenaalista oireyhtymää on hoidettu terlipressiinillä.**

**Potilaan tila on saatava vakaaksi ennen ensimmäisen terlipressiiniannoksen antamista, jos potilaalla ilmenee uusia hengitysvaikeuksia tai jos hengityselinsairaus pahenee.**

**On noudatettava varovaisuutta, mikäli terlipressiiniä annetaan yhdessä ihmisen albumiinin kanssa osana tyyppin 1 hepatorenaalisen oireyhtymän tavanomaista hoitoa. Jos potilaalla ilmenee hengitysvajauksen tai nesteylikuormituksen oireita tai löydöksiä, on harkittava ihmisen albumiinin annoksen pienentämistä. Jos hengitysoireet ovat vakeita tai eivät häviä, terlipressiinihoito on lopetettava.**

#### **Sepsis / septinen sokki**

**Sepsiksestä/septisestä sokista, myös kuolemaan johtaneista tapauksista, on ilmoitettu potilailla, jolla tyyppin 1 hepatorenaalista oireyhtymää on hoidettu terlipressiinillä. Potilaita on seurattava päivittäin infektiioon viittaavien oireiden tai löydösten varalta.**

## **4.8 Haittavaikutukset**

*[Seuraava teksti on esitettävä tässä kohdassa]*

**Joitakin haittavaikutuksia on merkitty taulukkoon kahdesti, koska arvioitu esiintymistiheys vaihtelee käyttöaiheittain.**

*[Seuraava haittavaikutus (seuraavat haittavaikutukset) lisätään tai tarkistetaan seuraavasti:]*

Elinjärjestelmäluokka: Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

**Hyvin yleinen: Hengitysvajaus<sup>a</sup>**

**Hyvin yleinen: Hengenahdistus<sup>a</sup>**

**Yleinen: Keuhkoedeema<sup>a</sup>**

**Yleinen: Hengitysvaikeudet<sup>a</sup>**

Melko harvinainen: Hengitysvajaus<sup>b</sup>  
Melko harvinainen: Keuhkoedeema<sup>b</sup>  
Melko harvinainen: Hengitysvaikeudet<sup>b</sup>  
Harvinainen: Hengenahdistus<sup>b</sup>

Elinjärjestelmäluokka: Infektiot

### **Yleinen: Sepsis / septinen sokki<sup>a</sup>**

**<sup>a</sup> Koskee tyyppin 1 hepatorenaalista oireyhtymää. Esiintymistiheyden laskennan perustana on kliinisten tutkimusten OT-0401, REVERSE ja CONFIRM yhdistetty turvallisuuspopulaatio.**

**<sup>b</sup> Koskee < muita hyväksytyjä käyttöaiheita tyyppin 1 hepatorenaalista oireyhtymää lukuun ottamatta >**

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus:

### **Antotapaan liittyvä turvallisuus**

**Kohdennetun satunnaistetun kontrolloidun monikeskustutkimuksen tuloksista käy ilmi, että kun terlipressiiniä annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona, vaikeita haittatapahtumia saattaa esiintyä harvemmin kuin annettaessa valmistetta laskimonsisäisenä bolusinjektiona (ks. kohta 4.2 ja 5.1).**

## **5.1 Farmakodynamiikka**

*[Seuraava teksti on esitettävä tässä kohdassa]*

Kliininen teho ja turvallisuus

**Jatkuva laskimonsisäinen infuusio vs. laskimonsisäiset bolusinjektiot tyyppin 1 hepatorenaalisen oireyhtymän hoidossa potilailla, joilla on maksakirroosi**

**Avoimessa satunnaistetussa kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa verrattiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona annettavan terlipressiinin turvallisuutta terlipressiinin antamiseen laskimonsisäisenä bolusinjektiona. Yhteensä 78 tyyppin 1 hepatorenaalista oireyhtymää sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan terlipressiiniasetta joko jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona (aloitusannos 2 mg/päivä) tai laskimonsisäisenä bolusinjektiona (aloitusannos 0,5 mg neljän tunnin välein). Jos vastetta ei ilmennyt, annosta suurennettiin asteittain siten, että lopullinen annos oli kummassakin ryhmässä 12 mg / päivä. Albumiiniannos oli kummassakin ryhmässä sama. Ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin hoitoon liittyvien haittatapahtumien esiintyvyys näissä kahdessa ryhmässä. Jatkuvan infuusion ryhmässä hoitoon liittyvien haittatapahtumien yhteismäärä ja vaikeiden hoitoon liittyvien haittatapahtumien määrä olivat pienemmät kuin bolusryhmässä (kaikki hoitoon liittyvät haittatapahtumat: 12 potilasta 34:stä (35 prosenttia) vs. 23 potilasta 37:stä (62 prosenttia),  $p < 0,025$ . Vaikeat hoitoon liittyvät haittatapahtumat: 7 potilasta 34:stä (21 prosenttia) vs. 16 potilasta 37:stä (43 prosenttia),  $p < 0,05$ ). Hoitovasteessa terlipressiinille ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa jatkuvan infuusion ryhmän (76 prosenttia) ja bolusryhmän (65 prosenttia) välillä. Todennäköisyydessä potilaan elossaolosta 90 päivän**

**jälkeen ilman elinsiirtoa ei ollut merkittävää eroa jatkuvan infuusion ryhmän ja bolusryhmän välillä (53 prosenttia vs. 69 prosenttia).**

## **Pakkausseloste**

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> X:ää**

Varoitukset ja varotoimet

*[Seuraava teksti on esitettävä tässä kohdassa]*

**<VALMISTEEN NIMI> voi lisätä hengenvaarallisen hengitysvajauksen riskiä. Jos sinulla on hengitysvaikeuksia tai nesteylikuormituksen oireita ennen <VALMISTEEN NIMI> antamista tai hoidon aikana, ilmoita asiasta välittömästi lääkärille.**

**Jos saat hoitoa erittäin vaikeaan maksa- ja munuaissairauteen (tyypin 1 hepatorenaaliseen oireyhtymään), lääkärin on varmistettava, että sydämen toimintaa sekä neste- ja elektrolyyttitasapainoa seurataan hoidon aikana. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos sinulla on aiempi sydän- tai keuhkosairaus, koska <VALMISTEEN NIMI> voi aiheuttaa sydäniskemiaa (sydämeen virtaavan veren määrän vähenemistä) ja hengitysvajasta (vakeita hengitysvaikeuksia). Jos sinulla on maksan vajaatoiminta, johon liittyy monielinvaurioita, ja/tai munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinin (kuona-aine) pitoisuus veressä on hyvin suuri, <VALMISTEEN NIMI>-hoitoa on vältettävä, koska se lisää haittavaikutusten riskiä.**

**Jos saat hoitoa erittäin vaikeaan maksa- ja munuaissairauteen, <VALMISTEEN NIMI> voi lisätä riskiä sairastua sepsikseen (jolloin verenkierrossa on bakteereja ja elimistö reagoi erittäin vahvasti infektiin) ja septiseen sokkiin (vakava tila, joka syntyy, kun vaikea infektio johtaa verenpaineen laskuun ja verenvirtauksen heikkenemiseen). Lääkäri päättää lisävaroituksesta, jos edellä esitetty koskee sinua.**

### **3. Miten X:ää <otetaan> <käytetään>**

*[Seuraava teksti on lisättävä tarvittaessa]*

<X:ää> annetaan [injektiona] **tai infuusiona** laskimoon.

#### **Tyypin 1 hepatorenaalinen oireyhtymä**

**Sinulle voidaan antaa myös <VALMISTEEN NIMI> tiputuksena (jatkuvana laskimoinfuusiona). Hoito aloitetaan tavallisesti 2 mg:lla terlipressiiniasetaatia vuorokaudessa, ja sitä voidaan lisätä asteittain enintään 12 mg:aan terlipressiiniasetaatia vuorokaudessa.**

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

*[Seuraava teksti on lisättävä tarvittaessa]*

**Kerro lääkärille tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle heti,**

**- jos sinulla ilmenee hengitysvaikeuksia tai hengityskyvyn heikkenemistä (oireita tai löydöksiä hengitysvajauksesta). Tämä haittavaikutus on hyvin yleinen, jos sinua hoidetaan tyypin 1 hepatorenaalisen oireyhtymän vuoksi. Sitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä.**

**- jos sinulla ilmenee verenmyrkytyksen (sepsis/septinen sokki) oireita tai löydöksiä, joita voivat olla kuume ja vilunväristykset tai hyvin alhainen ruumiinlämpö, kalpea ja/tai sinertävä iho, vaikea hengenahdistus, tavallista heikempi virtsaneritys, nopea syke, pahoinvointi ja oksentelu, ripuli, väsymys ja heikkous sekä huimaus. Tämä haittavaikutus on yleinen, jos sinua hoidetaan tyypin 1 hepatorenaalisen oireyhtymän vuoksi. Sitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä.**

**Muita haittavaikutuksia, joiden yleisyys vaihtelee potilaan sairauden mukaan.**

*Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä*

**Jos potilaalla on tyypin 1 hepatorenaalinen oireyhtymä:  
Hengenahdistus (dyspnea)**

*Yleiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä*

**Jos potilaalla on tyypin 1 hepatorenaalinen oireyhtymä:  
Nesteen kertyminen keuhkoihin (keuhkoedeema)  
Hengitysvaikeudet**

*Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta*

**Jos potilaalla on <sairauksia, jotka liittyvät muihin hyväksytyihin käyttöaiheisiin tyypin 1 hepatorenaalista oireyhtymää lukuun ottamatta>:  
Nesteen kertyminen keuhkoihin (keuhkoedeema)  
Hengitysvaikeudet**

*Harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta*

**Jos potilaalla on <sairauksia, jotka liittyvät muihin hyväksytyihin käyttöaiheisiin tyypin 1 hepatorenaalista oireyhtymää lukuun ottamatta>:  
Hengenahdistus (dyspnea)**