

### **III. melléklet**

#### **A kísérőiratok vonatkozó részeinek módosítása**

*Megjegyzés:*

Az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató vonatkozó részeinek ezen módosításai a referral eljárás alapján jöttek létre.

A tagállamok illetékes hatóságai a későbbiekben a referenciatagállammal együttműködve adott esetben aktualizálhatják a kísérőiratokat a 2001/83/EK irányelv III. címe 4. fejezetében meghatározott eljárásoknak megfelelően.

## **A kísérőiratok vonatkozó részeinek módosítása**

*Az I. mellékletben szereplő valamennyi készítmény esetében módosítani kell a meglévő kísérőiratokat (adott esetben a szöveg beillesztése, cseréje vagy törlése), hogy azok tükrözzék az alábbiakban megadott, elfogadott szöveget:*

### **Alkalmazási előírás**

#### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

*[Az alábbi szöveget kell beilleszteni, amennyiben szükséges]*

Az alkalmazás módja

**A bolus injekció alternatívájaként a terlipresszin folyamatos intravénás (iv.) infúzióként adható 2 mg/24 óra terlipresszin-acetát kezdő dózissal, amely legfeljebb 12 mg/24 óra dózusra növelhető. A terlipresszin folyamatos iv. infúzióban történő alkalmazásával csökkenhet a súlyos nemkívánatos események gyakorisága az iv. bolusban történő alkalmazáshoz képest (lásd: 5.1 pont).**

Különleges betegcsoportok

#### **1-es típusú hepatorenalis szindróma**

##### **Vesekárosodás**

**A terlipresszin alkalmazását kerülni kell előrehaladott vesekárosodásban szenvedő betegeknél, azaz akiknél a szérumkreatininszint a terápia kezdetekor  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), kivéve, ha úgy ítélik meg, hogy a kezelés előnyei meghaladják a kockázatokat (lásd: 4.4 pont).**

##### **Májkárosodás**

**A terlipresszin alkalmazását kerülni kell a súlyos májbetegségben, azaz 3. fokozatú akut krónikus májelégtelenségben (ACLF) és/vagy  $\geq 39$  MELD-pontszámú, végstádiumú májbetegségben szenvedő betegeknél, kivéve ha úgy ítélik meg, hogy a kezelés előnyei meghaladják a kockázatokat (lásd: 4.4 pont).**

Az alkalmazás módja

#### **1-es típusú hepatorenalis szindróma: (...) vagy iv. infúzió**

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

*[Az alábbi szövegnek kell megjelennie ebben a pontban]*

##### **Kezelés alatti monitorozás**

**A kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a vérnyomást, a szívfrekvenciát, az oxigénszaturációt, a nátrium és kálium szérumszintjét, valamint a folyadékegyensúlyt. Különös óvatossággal kell eljárni a szív- és érrendszeri, valamint a tüdőbetegségben szenvedő betegek kezelésekor, mivel a terlipresszin ischaemiát és a tüdőben vascularis congestiót idézhet elő.**

#### **1-es típusú hepatorenalis szindróma**

## Vesekárosodás

**A terlipresszin alkalmazását kerülni kell az előrehaladott vesekárosodásban szenvedő betegeknél, azaz akiknél szérumkreatininszint a terápia kezdetekor  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), amennyiben 1-es típusú hepatorenalis szindróma miatt részesülnek terlipresszin-kezelésben, kivéve ha úgy ítélik meg, hogy a kezelés előnyei meghaladják a kockázatokat. A klinikai vizsgálatok során a hepatorenalis szindróma visszafordítása terén csökkent hatásosságot, valamint a nemkívánatos események fokozott kockázatát és a mortalitás növekedését figyelték meg ennél a betegcsoportnál (lásd: 4.2 pont).**

## Májkárosodás

**A terlipresszin alkalmazását kerülni kell a súlyos májbetegségben, azaz 3. fokozatú akut krónikus májelégtelenségben (ACLF) és/vagy  $\geq 39$  MELD-pontszámú, végső stádiumú májbetegségben szenvedő betegeknél, amennyiben 1-es típusú hepatorenalis szindróma miatt részesülnek terlipresszin-kezelésben, kivéve ha úgy ítélik meg, hogy a a kezelés előnyei meghaladják a kockázatokat. A klinikai vizsgálatok során a hepatorenalis szindróma visszafordítása terén csökkent hatásosságot, valamint a légzési elégtelenség fokozott kockázatát és a mortalitás növekedését figyelték meg ennél a betegcsoportnál (lásd: 4.2 pont).**

## Légzőrendszeri események

**Az 1-es típusú hepatorenalis szindróma miatt terlipresszinnel kezelt betegeknél halálos kimenetelű légzési elégtelenségről, például folyadéktúlterhelés miatti légzési elégtelenségről számoltak be.**

**Azokat a betegeket, akiknél újonnan kialakuló légzési nehézség vagy a légzőrendszeri betegség súlyosbodása jelentkezik, stabilizálni kell az első terlipresszin-adag beadása előtt.**

**Körültekintően kell eljárni, ha a terlipresszint humán albuminnal együtt alkalmazzák az 1-es típusú hepatorenalis szindróma standard kezelésének részeként. Légzési elégtelenség vagy folyadéktúlterhelés jelei vagy tünetei esetén mérlegelni kell a humán albumin dózisának csökkentését. Amennyiben a légzőrendszeri tünetek súlyosak vagy nem szűnnek meg, a terlipresszin-kezelést le kell állítani.**

## Szepszis/szeptikus sokk

**Az 1-es típusú hepatorenalis szindróma miatt terlipresszinnel kezelt betegeknél szepszis/szeptikus sokk eseteiről, köztük halálos kimenetelű esetekről is beszámoltak. A betegeket naponta ellenőrizni kell, hogy esetükben nem alakulnak-e ki fertőzésre utaló jelek vagy tünetek.**

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

*[Az alábbi szövegnek kell megjelennie ebben a pontban]*

**A táblázatban vannak olyan mellékhatások, amelyek kétszer szerepelnek, mivel a becsült gyakoriság az egyes javallatok esetében eltérő.**

*[Az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni vagy módosítani az alábbiak szerint:]*

Szervrendszeri kategória – Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:

**Nagyon gyakori: Légzési elégtelenség<sup>a</sup>**

**Nagyon gyakori: Dyspnoe<sup>a</sup>**

**Gyakori: Pulmonalis oedema<sup>a</sup>**

**Gyakori: Légzési nehezítettség<sup>a</sup>**

Nem gyakori: Légzési elégtelenség<sup>b</sup>

Nem gyakori: Pulmonalis oedema<sup>b</sup>

Nem gyakori: Légzési nehezítettség<sup>b</sup>

Ritka: Dyspnoe<sup>b</sup>

Szervrendszeri kategória – Fertőzések:

**Gyakori: Szepszis/szeptikus sokk<sup>a</sup>**

**<sup>a</sup> 1-es típusú hepatorenalis szindrómára vonatkozik. A gyakoriságok kiszámítása az OT-0401, a REVERSE és a CONFIRM klinikai vizsgálatok összesített biztonságossági populációja alapján történt.**

**<sup>b</sup> <az 1-es típusú hepatorenalis szindrómán kívüli, egyéb jóváhagyott javallatokra vonatkozik.>**

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása:

**Az alkalmazás módjával kapcsolatos biztonságosság**

**Egy célzott, randomizált, kontrolllos, multicentrikus vizsgálat eredményei alapján a terlipresszin folyamatos iv. infúzióban történő alkalmazásával csökkenhet a súlyos nemkívánatos események gyakorisága az iv. bolusban történő alkalmazáshoz képest (lásd: 4.2 és 5.1 pont).**

## **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

*[Az alábbi szövegnek kell megjelennie ebben a pontban]*

Klinikai hatásosság és biztonságosság

**A folyamatos intravénás infúzió összehasonlítása az intravénás bolusban történő alkalmazással cirrhosisban szenvedő betegeknél, az 1-es típusú hepatorenalis szindróma kezelésére**

**A folyamatos intravénás infúzióban adott terlipresszin biztonságosságát egy nyílt, randomizált, kontrolllos, multicentrikus vizsgálatban hasonlították össze az intravénás bolusszal. Hetvennyolc, 1-es típusú hepatorenalis szindrómában szenvedő beteget véletlen besorolással osztottak be vagy a terlipresszin-acetátot folyamatos intravénás infúzióban, napi 2 mg-os kezdő dózisban kapó, illetve a terlipresszin-acetátot intravénás bolusban, 4 óránként 0,5 mg-os kezdő dózisban kapó betegek csoportjába. Válasz hiányában mindkét csoportban fokozatosan emelték a dózist a napi 12 mg-os végső dóziséig. Az albumint mindkét csoportban ugyanabban a dózisban alkalmazták. Az elsődleges végpont a kezeléssel összefüggő nemkívánatos események prevalenciája volt a két**

**csoport között. Mind a kezeléssel összefüggő nemkívánatos események, mind a súlyos, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események teljes gyakorisága alacsonyabb volt a folyamatos infúziós csoportban, mint a boluscsoportban (minden, kezeléssel összefüggő nemkívánatos esemény esetében: 34-ből 12 beteg [35%], illetve 37-ből 23 beteg [62%],  $p < 0,025$ ). Súlyos, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események: 34-ből 7 beteg [21%], illetve 37-ből 16 beteg [43%],  $p < 0,05$ . A terlipresszin által kiváltott terápiás válasz aránya nem különbözött statisztikailag szignifikánsan a folyamatos infúziós és a boluscsoport között (76%, illetve 65%). A szervátültetés nélküli 90 napos túlélés valószínűsége nem különbözött jelentősen a folyamatos infúziós csoport és a boluscsoport esetében (53%, illetve 69%).**

## Betegtájékoztató

### 2. Tudnivalók a(z) X <szedése> <alkalmazása> előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

[Az alábbi szövegnek kell megjelennie ebben a pontban]

**A(z) <gyógyszer neve> növelheti a légzési elégtelenség kialakulásának kockázatát, ami életveszélyes lehet. Ha a(z) <gyógyszer neve> alkalmazása előtt vagy a kezelés során légzési nehézséget vagy folyadékterhelés tüneteit észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.**

**Ha Önt nagyon súlyos máj- és vesebetegség (1-es típusú hepatorenális szindróma) miatt kezelik, kezelőorvosának biztosítania kell, hogy a kezelés alatt figyelemmel kísérik az Ön szív működését, valamint folyadék- és elektrolit-egyensúlyát. Különösen körültekintően kell eljárni, ha Ön korábban szív- vagy tüdőbetegségben szenvedett, mivel a(z) <gyógyszer neve> a szív vérellátásának csökkenését (iszkémia) és légzési elégtelenséget (súlyos légzési nehézségeket) okozhat. A(z) <gyógyszer neve>-kezelés kerülendő, ha az Önnek súlyos májműködési zavara van több szerv elégtelen működésével, és/vagy veseelégtelensége van, ami miatt a vérében nagyon magas a kreatinin (nemkívánatos anyag) szintje, mivel ez növeli a mellékhatások kockázatát.**

**Ha Önt nagyon súlyos máj- és vesebetegség miatt kezelik, a(z) <gyógyszer neve> növelheti a szepszis (baktériumok a vérben és a szervezet által a fertőzésekre adott nem szokványos reakció), illetve a szepszisz sokk (súlyos állapot, amikor egy súlyos fertőzés miatt alacsony lesz a vérnyomás és romlik a vérkeringés) kialakulásának kockázatát. Kezelőorvosa további óvintézkedéseket fog tenni, ha ez Önre is vonatkozik.**

### 3. Hogyan kell <szedni> <alkalmazni> a(z) X-et?

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni, amennyiben szükséges]

A(z) <X>-t intravénásan [injekcióban]  **vagy infúzióban** adják be.

#### **1-es típusú hepatorenális szindróma**

**A(z) <gyógyszer neve> alkalmazható cseppinfúzióként (folyamatos intravénás infúzióként) is, ami kezdő dózisként általában napi 2 mg terlipresszin-acetátot tartalmaz, amit fokozatosan, legfeljebb napi 12 mg-ig növelnek.**

#### 4. Lehetséges mellékhatások

[Az alábbi szöveget kell beilleszteni, amennyiben szükséges]

**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy más egészségügyi szakembert:**

**- Ha légzési nehézségei támadnak vagy a légzőképessége romlik (légzési elégtelenségre utaló jelek vagy tünetek). Ez a mellékhatás nagyon gyakori, ha Önt 1-es típusú hepatorenális szindróma miatt kezelik – 10 beteg közül több mint 1-et érinthet.**

**- Ha Önnél a vér fertőződésének jelei vagy tünetei jelentkeznek (szepszis/szeptikus sokk), amelyek közé tartozhat a láz és a hidegrázás vagy a nagyon alacsony testhőmérséklet, a halvány és/vagy szederjes bőr, a súlyos légszomj, a szokásosnál ritkább vizeletürítés, a gyors szívverés, a hányinger és hányás, a hasmenés, a fáradtság és a gyengeség, valamint a szédülés. Ez a mellékhatás gyakori, ha Önt 1-es típusú hepatorenális szindróma miatt kezelik – 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet.**

**Egyéb mellékhatások, amelyek az Ön betegségétől függően eltérő gyakorisággal fordulhatnak elő.**

*Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1-et érinthet*

**Ha Önnek 1-es típusú hepatorenális szindrómában szenved:  
Légszomj (nehézlégzés)**

*Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet*

**Ha Ön 1-es típusú hepatorenális szindrómában szenved:  
Folyadék a tüdőben (tüdőödéma)  
Légzési nehézség (légzési elégtelenség)**

*Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet*

**Ha Ön <indikáció(k) az 1-es típusú hepatorenális szindrómán kívül>-ben/-ban szenved:  
Folyadék a tüdőben (tüdőödéma)  
Légzési nehézség (légzési elégtelenség)**

*Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet*

**Ha Ön <indikáció(k) az 1-es típusú hepatorenális szindrómán kívül>-ben/-ban szenved:  
Légszomj (nehézlégzés)**