

III lisa

Ravimiteabe asjakohaste lõikude muudatused

Märkus.

Need ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohaste lõikude muudatused on esildismenetluse tulemus.

Ravimiteavet võivad edaspidi uuendada liikmesriikide pädevad asutused koostöös viiteliikmesriigiga, kui see on asjakohane, kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ III jaotise 4. peatükis sätestatud menetlustega.

Ravimiteabe asjakohaste lõikude muudatused

Kõigi I lisas loetletud ravimite korral tuleb olemasolevat ravimiteavet muuta (lisades, asendades või kustutades teksti, nagu asjakohane), et see vastaks kokkulepitud sõnastusele allpool.

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.2 Annustamine ja manustamisviis

[Lisada tuleb järgmine sõnastus, kui see on asjakohane]

Manustamisviis

Boolussüste alternatiivina tohib terlipressiini manustada intravenoosse pidevinfusioonina algannusega 2 mg terlipressiinatsetaati/24 tunni jooksul ja suurendada seda maksimumannuseni 12 mg terlipressiinatsetaati/24 tunni jooksul. Terlipressiini manustamisega intravenoosse pidevinfusioonina võib seostada raskeid kõrvalnähte harvem kui intravenoosse boolussüste korral (vt lõik 5.1).

Patsientide erirühmad

I tüüpi hepatorenaalne sündroom

Neerukahjustus

Terlipressiini kasutamist tuleb vältida kaugelearenenud neerukahjustusega patsientidel, st seerumi kreatiniinitaseme lähteväärtuse $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) korral, v.a kui otsustatakse, et kasulikkus ületab riske (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus Terlipressiini kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on raske maksahaigus, mis on määratletud kui ägeda kroonilise maksapuudulikkuse (ACLF, *Acute-on-Chronic Liver failure*) 3. aste ja/või lõppstaadiumi maksahaiguse (MELD, *Model for End-Stage Liver Disease*) mudeli skoor ≥ 39 , v.a kui otsustatakse, et kasulikkus ületab riske (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

I tüüpi hepatorenaalne sündroom: (...) või intravenoosne infusioon

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

[Lõik peab kajastama järgmist sõnastust]

Jälgimine ravi ajal

Ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida vererõhku, südame löögisagedust, hapnikuküllastust, seerumi naatriumi- ja kaaliumitaset ning vedelikutasakaalu. Südame-veresoonekonna või kopsuhaigusega patsientide ravimisel on vaja olla eriti ettevaatlik, sest terlipressiin võib põhjustada isheemiat ja kopsuveresoonte ülekoormust.

I tüüpi hepatorenaalne sündroom

Neerukahjustus

Terlipressiini kasutamist tuleb vältida kaugelearenenud neerukahjustusega patsientidel, st seerumi kreatiniinisalduse lähteväärtuse $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) korral, kui neid ravitakse I tüüpi hepatorenaalse sündroomi korral terlipressiiniga, v.a kui otsustatakse, et kasulikkus ületab riske. Kliinilistes uuringutes on selles patsiendirühmas täheldatud väiksemat efektiivsust hepatorenaalse sündroomi tagasipööramisel, suuremat kõrvalnähtude riski ja suuremat suremust (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Terlipressiini kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on raske maksahaigus, mis on määratletud kui ägeda kroonilise maksapuudulikkuse (ACLF) 3. aste ja/või lõppstaadiumi maksahaiguse (MELD) mudeli skoor ≥ 39 , kui neid ravitakse I tüüpi hepatorenaalse sündroomi korral terlipressiiniga, v.a kui otsustatakse, et kasulikkus ületab riske. Kliinilistes uuringutes on selles patsiendirühmas täheldatud väiksemat efektiivsust hepatorenaalse sündroomi tagasipööramisel, suuremat hingamispuudulikkuse riski ja suuremat suremust (vt lõik 4.2).

Respiratoorsed sündmused

Patsientidel, keda raviti terlipressiiniga I tüüpi hepatorenaalse sündroomi tõttu, on teatatud surmlõppega hingamispuudulikkuse, sealhulgas vedeliku ülekoormusest tingitud hingamispuudulikkuse juhtudest.

Patsiente, kellel tekivad hingamisraskused või süveneb respiratoorne haigus, tuleb enne terlipressiini esimese annuse manustamist stabiliseerida.

Ettevaatlik tuleb olla terlipressiini manustamisel koos inimalbumiini I tüüpi hepatorenaalse sündroomi standardravi osana. Hingamispuudulikkuse või vedeliku ülekoormuse nähtude või sümptomite korral tuleb kaalutleda inimalbumiini annuse vähendamist. Kui respiratoorsed sümptomid on rasked või ei taandu, tuleb terlipressiiniga ravi peatada.

Sepsis / septiline šokk

I tüüpi hepatorenaalse sündroomi tõttu terlipressiiniga ravitud patsientidel on teatatud sepsise / septilise šoki juhtudest, sealhulgas surmlõppega juhtudest. Patsiente tuleb iga päev jälgida infektsioonile viitavate nähtude või sümptomite suhtes.

4.8 Kõrvaltoimed

[Lõik peab kajastama järgmist sõnastust]

Tabelis on osa kõrvaltoimeid kaks korda, sest hinnangulised esinemissagedused olenevad näidustusest.

[Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada või muuta järgmiselt:]

Organsüsteemi klass „Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired“:

Väga sage: Hingamispuudulikkus^a

Väga sage: Düspnoe^a

Sage: Kopsuturse^a

Sage: Respiratoorne distress^a

Aeg-ajalt: Hingamispuudulikkus^b

Aeg-ajalt: Kopsuturse^b

Aeg-ajalt: Respiratoorne distress^b

Harv: Düspnoe^b

Organsüsteemi klass „Infektsioonid ja infestatsioonid“:

Sage: Sepsis / septiline šokk^a

^a Kohaldatav I tüüpi hepatorenaalse sündroomi korral. Esinemissagedused arvutatakse kliiniliste uuringute OT-0401, REVERSE ja CONFIRM ohutuspopulatsiooni koondandmete põhjal.

^b Kohaldatav <muude heakskiidetud näidustuste, v.a I tüüpi hepatorenaalse sündroomi> korral

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Manustamisviisiga seotud ohutus

Randomiseeritud kontrolliga mitmekesuselise eriuuringu tulemuste põhjal võib terlipressiini manustamist intravenoosse pidevinfusioonina seostada raskete kõrvalnähtude väiksema sagedusega kui intravenoosse boolussüste korral (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

5.1 Farmakodünaamilised omadused

[Lõik peab kajastama järgmist sõnastust]

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Intravenoosne pidevinfusioon võrreldes intravenoosse boolussüstega I tüüpi hepatorenaalse sündroomi ravis tsirroosiga patsientidel

Terlipressiini intravenoosse pidevinfusiooni ohutust võrreldi intravenoosse boolussüstega avatud randomiseeritud kontrolliga mitmekesuselises uuringus. 78 patsiendile, kellel oli I tüüpi hepatorenaalne sündroom, määrati juhuvaliku alusel terlipressiinatsetaat kas intravenoosse pidevinfusioonina annuses 2 mg ööpäevas või terlipressiinatsetaat intravenoosse boolussüstena annuses 0,5 mg iga 4 tunni järel. Kui ravivastust ei tekkinud, suurendati annust mõlemas rühmas järk-järgult lõpliku annuseni 12 mg ööpäevas. Mõlemad rühmad said albumiini samas annuses. Esmane tulemusnäitaja oli raviga seotud kõrvalnähtude sagedus kummaski rühmas. Raviga seotud kõrvalnähtude ja raskete raviga seotud kõrvalnähtude kogusagedus oli pidevinfusiooni rühmas väiksem kui boolussüste rühmas (kõik raviga seotud kõrvalnähud: 12 patsiendil 34st (35%) vs. 23 patsiendil 37st (62%), $p < 0,025$. Raviga seotud rasked kõrvalnähud: 7 patsiendil 34st (21%) vs. 16 patsiendil 37st (43%); $p < 0,05$). Puudus statistiliselt oluline terlipressiini reageerimise määra erinevus pidevinfusiooni ja boolussüste rühmas (76% vs. 65%). Puudus statistiliselt oluline 90-päevase siirdamiseta elulemuse tõenäosuse erinevus pidevinfusiooni ja boolussüste rühmas (53% vs. 69%).

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne X'i <võtmist> <kasutamist>

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

[Lõik peab kajastama järgmist sõnastust]

<RAVIMI NIMETUS> võib suurendada hingamispuudulikkuse riski, mis võib olla eluohtlik. Kui teil esineb enne <RAVIMI NIMETUS omastavas käändes> võtmist või ravi ajal hingamisraskusi või vedeliku ülekoormuse sümptomeid, teatage sellest kohe oma arstile.

Kui teil ravitakse väga rasket maksa- ja neeruhaigust (I tüüpi hepatorenaalne sündroom), peab arst tagama, et ravi ajal jälgitakse teie südamealitiitlust ning vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu. Eriti ettevaatlik tuleb olla olemasoleva südame- või kopsuhaiguse korral, sest <RAVIMI NIMETUS> võib põhjustada südame isheemiat (südame verevarustuse vähenemist) ja hingamispuudulikkust. Ravi <RAVIMI NIMETUS kaasaütlevas käändes> tuleb vältida, kui teil on maksapuudulikkus koos mitme elundi puudulikkuse ja/või neerupuudulikkusega ning vere kreatiniinisaldus on väga suur (kreatiniin on teatud jääkaine), sest see suurendab kõrvalnähtude riski.

Kui teil ravitakse väga rasket maksa- ja neeruhaigust, võib <RAVIMI NIMETUS> suurendada sepsise (bakterid veres ning organismi äärmuslik reageerimine infektsioonile) ja septilise šoki riski (raske seisund, mis tekib, kui suur infektsioon alandab vererõhku ja takistab verevarustust). Teie arst võtab täiendavaid ettevaatusmeetmeid, kui see kehtib teie kohta.

3. Kuidas X'i <võtta> <kasutada>

[Lisada tuleb järgmine sõnastus, kui see on asjakohane]

X'i manustatakse intravenoosse [süste] **või infusiooniga.**

I tüüpi hepatorenaalne sündroom

Teile võidakse ravimit <RAVIMI NIMETUS> manustada ka intravenoosse pidevinfusioonina, alustades tavaliselt annusest 2 mg terlipressiinatsetaati ööpäevas ja suurendades annust järk-järgult kuni maksimaalse annuseni 12 mg terlipressiinatsetaati ööpäevas.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

[Lisada tuleb järgmine sõnastus, kui see on asjakohane]

Teatage kohe oma arstile või muule tervishoiutöötajale:

- Kui teil on hingamisraskusi või hingamisvõime halveneb (hingamispuudulikkuse nähud või sümptomid). See kõrvaltoime on väga sage, kui teil ravitakse I tüüpi hepatorenaalset sündroomi – võib esineda enam kui 1 patsiendil 10st.

- Kui teil tekivad veres oleva infektsiooni (sepsise / septilise šoki) nähud või sümptomid, sealhulgas palavik ja külmavärinad või väga madal kehatemperatuur, kahvatu ja/või sinakas nahk, tugevasti raskendatud hingamine, kusepeetus, kiire pulss, iiveldus ja oksendamine, kõhulahtisus, väsimus ja nõrkus ning pearinglus. See kõrvaltoime on sage, kui teil ravitakse I tüüpi hepatorenaalset sündroomi – võib esineda kuni 1 patsiendil 10st.

Muud kõrvaltoimed, mille võimalik sagedus oleneb ravitavast haigusest.

Väga sage: võib esineda enam kui 1 patsiendil 10st
**Kui teil on 1. tüüpi hepatorenaalne sündroom:
õhupuudustunne (düspnoe)**

Sage (võib esineda kuni 1 patsiendil 10st)
**Kui teil on 1. tüüpi hepatorenaalne sündroom:
vedelik kopsudes (kopsuturse)
hingamisraskused (respiratoorne distress)**

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 patsiendil 100st)
**Kui teil on <haigused, mis on seotud muude heakskiidetud näidustustega, v.a 1. tüüpi
hepatorenaalne sündroom>:
vedelik kopsudes (kopsuturse)
hingamisraskused (respiratoorne distress)**

Harv (võib esineda kuni 1 patsiendil 1000st):
**Kui teil on <haigused, mis on seotud muude heakskiidetud näidustustega, v.a 1. tüüpi
hepatorenaalne sündroom>:
õhupuudustunne (düspnoe)**