

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις σε σχετικές παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος

Σημείωση:

Οι παρούσες τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης είναι αποτέλεσμα της διαδικασίας παραπομπής.

Οι πληροφορίες προϊόντος μπορούν ακόλουθως να επικαιροποιηθούν από τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών σε συνεργασία με το κράτος μέλος αναφοράς, κατά περίπτωση, σύμφωνα με τις διαδικασίες που ορίζονται στο κεφάλαιο 4 του τίτλου ΙΙΙ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Τροποποιήσεις σε σχετικές παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος

Για όλα τα προϊόντα του παραρτήματος I, οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος θα τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση), προκειμένου να ανταποκρίνονται στη συμφωνημένη διατύπωση που παρέχεται παρακάτω:

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

[Θα πρέπει να προστεθεί το ακόλουθο κείμενο, κατά περίπτωση]

Τρόπος χορήγησης

Εναλλακτικά προς την ένεση εφόδου, η τερλιπρεσσίνη μπορεί να χορηγηθεί με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με αρχική δόση 2 mg οξικής τερλιπρεσσίνης/24 ώρες, η οποία μπορεί να αυξηθεί σε 12 mg οξικής τερλιπρεσσίνης/24 ώρες κατά μέγιστο όριο. Η χορήγηση τερλιπρεσσίνης με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ενδέχεται να σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τη χορήγηση ενδοφλέβιας ένεσης εφόδου (βλ. παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χορήγηση τερλιπρεσσίνης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία, δηλ. αρχική τιμή κρεατινίνης ορού ≥ 442 $\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), εκτός εάν κρίνεται ότι το όφελος υπερτερεί των κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χορήγηση τερλιπρεσσίνης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο, η οποία ορίζεται ως οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια (ΟΕΧΗΑ) βαθμού 3 ή/και τη βαθμολογία σύμφωνα με το μοντέλο για την ηπατική νόσο τελικού σταδίου (MELD) ≥ 39 , εκτός εάν κρίνεται ότι το όφελος υπερτερεί των κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1: (...) ή ενδοφλέβια έγχυση

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

[Η συγκεκριμένη παράγραφος πρέπει να περιέχει το ακόλουθο κείμενο]

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού, του κορεσμού του οξυγόνου, των επιπέδων νατρίου και καλίου στον ορό, καθώς και του ισοζυγίου υγρών. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην αντιμετώπιση ασθενών με καρδιαγγειακή ή πνευμονική νόσο, δεδομένου ότι η τερλιπρεσσίνη ενδέχεται να προκαλέσει ισχαιμία και πνευμονική αγγειακή συμφόρηση.

Ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χορήγηση τερλιπρεσσίνης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία, δηλ. αρχική τιμή κρεατινίνης ορού ≥ 442 $\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), κατά τη θεραπεία με τερλιπρεσσίνη για το ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1, εκτός εάν κρίνεται ότι το όφελος υπερτερεί των κινδύνων. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε αυτήν την ομάδα ασθενών έχει παρατηρηθεί μειωμένη αποτελεσματικότητα στην αναστροφή του ηπατονεφρικού συνδρόμου, αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών και αυξημένη θνησιμότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χορήγηση τερλιπρεσσίνης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο, η οποία ορίζεται ως οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια (ΟΕΧΗΑ) βαθμού 3 ή/και τη βαθμολογία σύμφωνα με το μοντέλο για την ηπατική νόσο τελικού σταδίου (MELD) ≥ 39 , κατά τη λήψη θεραπείας με τερλιπρεσσίνη για ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1, εκτός εάν το όφελος κρίνεται ότι υπερτερεί των κινδύνων. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε αυτήν την ομάδα ασθενών έχει παρατηρηθεί μειωμένη αποτελεσματικότητα στην αναστροφή του ηπατονεφρικού συνδρόμου, αυξημένος κίνδυνος αναπνευστικής ανεπάρκειας και αυξημένη θνησιμότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναπνευστικά συμβάντα

Σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τερλιπρεσσίνη έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά αναπνευστικής ανεπάρκειας, μεταξύ άλλων και αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω υπερφόρτωσης με υγρά.

Οι ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενες δυσκολίες στην αναπνοή ή επιδείνωση αναπνευστικής νόσου θα πρέπει να σταθεροποιούνται πριν από τη λήψη της πρώτης δόσης τερλιπρεσσίνης.

Επιβάλλεται προσοχή όταν η τερλιπρεσσίνη χορηγείται μαζί με ανθρώπινη λευκωματίνη στο πλαίσιο της καθιερωμένης φροντίδας για το ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1. Σε περίπτωση ενδείξεων ή συμπτωμάτων αναπνευστικής ανεπάρκειας ή υπερφόρτωσης με υγρά, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ανθρώπινης λευκωματίνης. Εάν τα αναπνευστικά συμπτώματα είναι σοβαρά ή δεν υποχωρήσουν, η θεραπεία με τερλιπρεσσίνη θα πρέπει να διακοπεί.

Σηψαιμία/σηπτικό σοκ

Σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τερλιπρεσσίνη έχουν αναφερθεί περιστατικά σηψαιμίας/σηπτικού σοκ, μεταξύ άλλων και θανατηφόρα περιστατικά. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται καθημερινά για τυχόν ενδείξεις ή συμπτώματα που υποδηλώνουν την ύπαρξη λοίμωξης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

[Η συγκεκριμένη παράγραφος πρέπει να περιέχει το ακόλουθο κείμενο]

Υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες εμφανίζονται δύο φορές στον πίνακα, επειδή οι εκτιμώμενες συχνότητες μεταξύ των ενδείξεων διαφέρουν.

[Η(Οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) πρέπει να προστεθεί(-ούν) ή να αναθεωρηθεί(-ούν) ως εξής:]

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) «Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου»:

Πολύ συχνές: Αναπνευστική ανεπάρκεια^α

Πολύ συχνές: Δύσπνοια^α

Συχνές: Πνευμονικό οίδημα^α

Συχνές: Αναπνευστική δυσχέρεια^α

Όχι συχνές: Αναπνευστική ανεπάρκεια^β

Όχι συχνές: Πνευμονικό οίδημα^β

Όχι συχνές: Αναπνευστική δυσχέρεια^β

Σπάνιες: Δύσπνοια^β

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις»:

Συχνές: Σηψαιμία/σηπτικό σοκ^α

^α Ισχύει για το ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1. Οι συχνότητες υπολογίζονται με βάση τον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφάλειας στις κλινικές δοκιμές OT-0401, REVERSE και CONFIRM.

^β Ισχύει για <άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις εκτός από το ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1>

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Ασφάλεια σε σχέση με τον τρόπο χορήγησης

Βάσει των αποτελεσμάτων μιας ειδικής τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης, πολυκεντρικής δοκιμής, η χορήγηση τερλιπρεσσίνης με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ενδέχεται να σχετίζεται με τη χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τη χορήγηση μέσω ενδοφλέβιας ένεσης εφόδου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

[Η συγκεκριμένη παράγραφος πρέπει να περιέχει το ακόλουθο κείμενο]

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Συνεχής ενδοφλέβια έγχυση έναντι ενδοφλέβιας ένεσης εφόδου κατά τη θεραπεία του ηπατονεφρικού συνδρόμου τύπου 1 σε ασθενείς με κίρρωση

Η ασφάλεια της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης τερλιπρεσσίνης συγκρίθηκε με την ενδοφλέβια ένεση εφόδου κατά τη διάρκεια μιας τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης, πολυκεντρικής δοκιμής ανοικτής επισήμανσης. Εβδομήντα οκτώ ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1 υποβλήθηκαν τυχαία είτε σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση οξικής τερλιπρεσσίνης στην αρχική δόση των 2 mg/ημέρα είτε σε ενδοφλέβιες ενέσεις εφόδου οξικής τερλιπρεσσίνης στην αρχική δόση των 0,5 mg κάθε 4 ώρες. Στις περιπτώσεις μη απόκρισης, η δόση αυξήθηκε σταδιακά και στις δύο ομάδες με μια τελική δόση των 12 mg/ημέρα. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκε η ίδια δόση λευκωματίνης. Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε ο επιπολασμός των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία μεταξύ των δύο ομάδων. Η συνολική συχνότητα

εμφάνισης τόσο των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία όσο και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία ήταν χαμηλότερες στην ομάδα συνεχούς έγχυσης σε σύγκριση με την ομάδα ένεσης εφόδου (όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία: 12/34 ασθενείς (35%) έναντι 23/37 ασθενών (62%), $p < 0,025$. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία: 7/34 ασθενείς (21%) έναντι 16/37 ασθενών (43%), $p < 0,05$). Ο ρυθμός απόκρισης στην τερλιπρεσσίνη δεν έφερε σημαντικές στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων συνεχούς έγχυσης και των ομάδων ενέσεων εφόδου (76% έναντι 65%). Η πιθανότητα επιβίωσης χωρίς μεταμόσχευση μετά τις 90 ημέρες δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ της ομάδας συνεχούς έγχυσης και της ομάδας ένεσης εφόδου (53% έναντι 69%).

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

[Η συγκεκριμένη παράγραφος πρέπει να περιέχει το ακόλουθο κείμενο]

Το <ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ> μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αναπνευστικής ανεπάρκειας η οποία ενδέχεται να είναι απειλητική για τη ζωή-. Εάν εμφανίσετε δυσκολία στην αναπνοή ή συμπτώματα υπερφόρτωσης από υγρά, πριν από τη χορήγηση του <ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ> ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία εξαιτίας πολύ σοβαρής ηπατικής και νεφρικής νόσου (ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1), ο γιατρός σας θα πρέπει να μεριμνήσει για την παρακολούθηση της καρδιακής σας λειτουργίας και του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή εάν πάσχετε από προηγούμενη καρδιακή ή πνευμονική νόσο, καθώς το <ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ> μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ισχαιμία (μείωση της ροής αίματος στην καρδιά) και αναπνευστική ανεπάρκεια (σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή). Η θεραπεία με το <ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ> θα πρέπει να αποφεύγεται εάν πάσχετε από ηπατική ανεπάρκεια με πολυοργανική ανεπάρκεια και/ή νεφρική ανεπάρκεια με πολύ υψηλά επίπεδα κρεατινίνης (απόβλητο προϊόν) στο αίμα, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για πολύ σοβαρή ηπατική ή νεφρική νόσο, το <ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ> μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σηψαιμίας (βακτήρια στο αίμα και ακραία απόκριση του οργανισμού σε κάποια λοίμωξη) και σηπτικού σοκ (σοβαρή πάθηση που εκδηλώνεται όταν μια σοβαρή λοίμωξη προκαλεί χαμηλή αρτηριακή πίεση και χαμηλή ροή αίματος). Εφόσον κάτι τέτοιο ισχύει στην περίπτωση σας, ο γιατρός σας θα λάβει πρόσθετες προφυλάξεις.

3. Πώς να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

[Θα πρέπει να προστεθεί το ακόλουθο κείμενο, κατά περίπτωση]

Το <X> χορηγείται με ενδοφλέβια [ένεση] ή έγχυση.

Ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1

Το <ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ> μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση στάνδην (συνεχής ενδοφλέβια έγχυση), η οποία ξεκινά συνήθως με 2 mg οξικής τερλιπρεσσίνης την ημέρα και αυξάνεται σταδιακά έως τη μέγιστη ποσότητα των 12 mg οξικής τερλιπρεσσίνης την ημέρα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[Θα πρέπει να προστεθεί το ακόλουθο κείμενο, κατά περίπτωση]

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή άλλον επαγγελματία του τομέα της υγείας:

- Εάν εμφανίσετε δυσκολία στην αναπνοή ή επιδείνωση της αναπνευστικής ικανότητας (ενδείξεις ή συμπτώματα αναπνευστικής ανεπάρκειας). Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι πολύ συχνή εάν λαμβάνετε θεραπεία για ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1 - ενδέχεται να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα.

- Εάν εμφανίσετε ενδείξεις ή συμπτώματα λοίμωξης του αίματος (σηψαιμία/σηπτικό σοκ), στα οποία μπορεί να περιλαμβάνονται πυρετός και ρίγη ή πολύ χαμηλή θερμοκρασία του σώματος, ωχρό και/ή κυανωπό δέρμα, σοβαρή δύσπνοια, μειωμένη ούρηση, ταχυπαλμία, ναυτία και έμετος, διάρροια, κόπωση και αδυναμία και αίσθημα ζάλης. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι συχνή εάν λαμβάνετε θεραπεία για ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1 - ενδέχεται να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να εμφανιστούν με διαφορετικές συχνότητες ανάλογα με τη νόσο από την οποία πάσχετε.

Πολύ συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

Εάν πάσχετε από ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1:

Δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

Εάν πάσχετε από ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1:

Υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)

Δυσκολία στην αναπνοή (αναπνευστική δυσχέρεια)

Όχι συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

Εάν πάσχετε από < νόσο σχετική με άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις πέραν του ηπατονεφρικού συνδρόμου τύπου 1>:

Υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)

Δυσκολία στην αναπνοή (αναπνευστική δυσχέρεια)

Σπάνιες: ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα

Εάν πάσχετε από < νόσο σχετική με άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις πέραν του ηπατονεφρικού συνδρόμου τύπου 1>:

Δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)