

## **Приложение III**

### **Изменения в съответните точки от продуктова информация**

*Забележка:*

Измененията в съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката са резултат от арбитражната процедура.

Продуктовата информация може впоследствие да бъде актуализирана от националните компетентни органи на държавите членки, съгласувано с референтната държава членка, при необходимост, в съответствие с процедурите, описани в глава 4, дял III от Директива 2001/83/ЕС.

## **Изменения в съответните точки от продуктовата информация**

Актуалната продуктова информация на всички продукти от Приложение I трябва да бъде изменена (добавяне, замяна или отпадане на текст, според случая), за да бъде отразен съгласуваният текст, представен по-долу, както следва:

### **Кратка характеристика на продукта:**

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

[Където е приложимо, се добавя следният текст:]

Начин на приложение

**Алтернативно на болус инжекцията, терлипесин може да се прилага като непрекъсната интравенозна (IV) инфузия с начална доза 2 mg терлипесин ацетат/24 часа, увеличена до максимум 12 mg терлипесин ацетат/24 часа. Приложението на терлипесин като непрекъсната интравенозна инфузия може да е свързано с по-ниска честота на тежки нежелани събития, отколкото приложението чрез интравенозна болус инжекция (вж. точка 5.1).**

Специални популации

#### **Хепаторенален синдром тип 1**

#### **Бъбречно увреждане**

**Приложението на терлипесин трябва да се избягва при пациенти с напреднала бъбречна дисфункция, т.е. изходни нива на серумен креатинин  $\geq 442 \mu\text{mol/L}$  (5,0 mg/dL), освен ако се прецени, че ползата превишава рисковете (вж. точка 4.4).**

#### **Чернодробно увреждане**

**Приложението на терлипесин трябва да се избягва при пациенти с тежко чернодробно заболяване, определено като остра върху хронична чернодробна недостатъчност (Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF) степен 3, и/или скор  $\geq 39$  по Модел за терминален стадий на чернодробно заболяване (Model for End-stage Liver Disease, MELD), освен ако се прецени, че ползата превишава рисковете (вж. точка 4.4).**

Начин на приложение

#### **Хепаторенален синдром тип 1: (...) или i.v. инфузия**

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

[Следният текст трябва да бъде добавен към тази точка]

#### **Проследяване по време на лечение**

**По време на лечение е необходимо редовно проследяване на кръвното налягане, честотата на сърдечния ритъм, сатурацията на кислород, серумните нива на натрий и калий, както и водно-електролитния баланс. Особено внимание е необходимо да се обърне при пациентите със сърдечносъдови или белодробни заболявания, тъй като терлипесин може да индуцира исхемия и белодробна съдова конгестия.**

## Хепаторенален синдром тип 1

### Бъбречно увреждане

Приложението на терлипесин трябва да се избягва при пациенти с напреднала бъбречна дисфункция, т.е. изходни нива на серумен креатинин  $\geq 442 \mu\text{mol/L}$  (5,0 mg/dL), освен ако се прецени, че ползата превишава рисковете. По време на клинични изпитвания при тази група пациенти са наблюдавани понижена ефикасност при обратното развитие на хепаторенален синдром, повишен риск от възникване на нежелани реакции и по-висока смъртност (вж. точка 4.2).

### Чернодробно увреждане

Приложението на терлипесин трябва да се избягва при пациенти с тежко чернодробно заболяване, определено като остра върху хронична чернодробна недостатъчност (Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF) степен 3, и/или скор  $\geq 39$  по Модел за терминален стадий на чернодробно заболяване (Model for End-stage Liver Disease, MELD) при лечение на хепаторенален синдром тип 1, освен ако се прецени, че ползата превишава рисковете. По време на клинични изпитвания, при тази група пациенти са наблюдавани понижена ефикасност при обратното развитие на хепаторенален синдром, повишен риск от възникване на респираторна недостатъчност и по-висока смъртност (вж. точка 4.2).

### Респираторни събития

При пациенти с хепаторенален синдром тип 1, лекувани с терлипесин, са съобщени летални случаи на респираторна недостатъчност, включително респираторна недостатъчност вследствие на претоварване с течности.

Състоянието на пациентите с нововъзникнали затруднения в дишането или влошено респираторно заболяване трябва да бъде стабилизирано преди приема на първата доза терлипесин.

Трябва да се обърне специално внимание при едновременно приложение на терлипесин и човешки албумин като част от стандарта за лечение на хепаторенален синдром тип 1. В случай на признаци или симптоми на респираторна недостатъчност или претоварване с течности е необходимо да се обмисли намаляване на дозата на човешкия албумин. Ако симптомите са тежки или не отшумяват, лечението с терлипесин трябва да се преустанови.

### Сепсис/септичен шок

При пациенти с хепаторенален синдром тип 1, лекувани с терлипесин, са съобщени случаи на сепсис/септичен шок, включително с летален изход. Необходимо е пациентите да бъдат проследявани ежедневно за признаци или симптоми, показателни за инфекция.

## 4.8 Нежелани реакции

*[Следният текст трябва да бъде добавен към тази точка]*

Някои нежелани реакции присъстват в таблицата два пъти, тъй като изчислената честота се различава при различните показания.

*[Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени или изменени, както следва:]*

Системо-органен клас Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

**Много чести: Респираторна недостатъчност<sup>a</sup>**

**Много чести: Диспнея<sup>a</sup>**

**Чести: Белодробен оток<sup>a</sup>**

**Чести: Респираторен дистрес<sup>a</sup>**

Нечести: Респираторна недостатъчност<sup>b</sup>

Нечести: Белодробен оток<sup>b</sup>

Нечести: Респираторен дистрес<sup>b</sup>

Редки: Диспнея<sup>b</sup>

Системо-органен клас Инфекции и инфестации:

**Чести: Сепсис/септичен шок<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> **Отнася се за хепаторенален синдром тип 1. Честотата е изчислена въз основа на сборната популация за безопасност в клиничните изпитвания OT-0401, REVERSE и CONFIRM.**

<sup>b</sup> **Отнася се за < други одобрени показания, различни от хепаторенален синдром тип 1>**

Описание на избрани нежелани реакции:

**Безопасност, свързана с начина на приложение**

**Въз основа на резултатите от специално, рандомизирано, контролирано многоцентрово клинично изпитване приложението на терлипесин чрез непрекъснатата интравенозна инфузия може да е свързано с по-ниска честота на тежки нежелани събития, отколкото приложението чрез интравенозна болус инжекция (вж. точки 4.2 и 5.1).**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

*[Следният текст трябва да бъде добавен към тази точка]*

Клинична ефикасност и безопасност

**Непрекъснатата интравенозна инфузия спрямо интравенозна болус инжекция при лечението на хепаторенален синдром тип 1 при пациенти с цироза**

**Безопасността на непрекъснатата интравенозна инфузия на терлипесин е сравнена с тази на интравенозна болус инжекция в отворено, рандомизирано, контролирано многоцентрово клинично изпитване. Седемдесет и осем пациенти с хепаторенален синдром тип 1 са рандомизирани на терлипесин ацетат, приложен като непрекъснатата интравенозна инфузия с начална доза 2 mg/ден или като интравенозен болус с начална доза 0,5 mg на всеки 4 часа. В случай на липса на отговор, дозата е прогресивно увеличавана до крайна доза 12 mg/ден и в двете групи. И в двете групи е прилаган албумин с една и съща доза. Първичната крайна точка е дефинирана като преобладаване на свързаните с лечението нежелани събития (AEs) при една от двете групи. Както общата честота на**

свързаните с лечението нежелани събития, така и на тежките, свързани с лечението нежелани събития, са по-ниски в групата с непрекъснатата инфузия в сравнение с групата с болус (всички, свързани с лечението нежелани събития: 12/34 пациенти (35%) спрямо 23/37 пациенти (62%),  $p < 0,025$ . Тежки, свързани с лечението нежелани събития: 7/34 пациенти (21%) спрямо 16/37 пациенти (43%);  $p < 0,05$ ). Честотата на отговор към терлипесин не се различава статистически значимо между групите с непрекъснатата инфузия и с болус (76% спрямо 65%). Вероятността за 90-дневна преживяемост без трансплантат не се различава значимо между групата с непрекъснатата интравенозна инфузия и групата с болус (53% спрямо 69%).

#### Листовка за пациента

#### 2. Какво трябва да знаете преди да <приемете> <използвате> X

Предупреждения и предпазни мерки

[Следният текст трябва да бъде добавен към тази точка]

**<ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ> може да повиши риска от развитие на дихателна недостатъчност при Вас, което може да бъде животозастрашаващо. Ако получите затруднение при дишане или симптоми на претоварване с течности преди да Ви бъде приложен <ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ> или по време на лечението, незабавно уведомете Вашия лекар.**

**Ако сте подложени на лечение за много тежко заболяване на черния дроб и бъбреците (хепаторенален синдром тип 1), Вашият лекар трябва да извършва проследяване на сърдечната дейност и водно-електролитния баланс по време на лечението. Изисква се специално внимание, ако преди това сте имали сърдечно или белодробно заболяване, тъй като <ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ> може да предизвика сърдечна исхемия (понижение на количеството кръв към сърцето) и дихателна недостатъчност (сериозни затруднения при дишане). Лечението с <ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ> трябва да се избягва, ако имате чернодробна недостатъчност с множествена органа недостатъчност и/или бъбречна недостатъчност с много високи нива на креатинин (отпаден продукт на обмяната на веществата) в кръвта, тъй като това повишава риска от нежелани резултати.**

**Ако сте подложени на лечение за много тежко заболяване на черния дроб и бъбреците, <ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ> може да повиши риска от развитие на сепсис (наличие на бактерии в кръвта и много силна реакция на организма срещу инфекция) и септичен шок (сериозно състояние, което възниква когато тежка инфекция води до ниско кръвно налягане и слабо кръвообращение) при Вас. Вашият лекар ще предприеме допълнителни мерки, в случай че това се отнася за Вас.**

#### 3. Как да <приемате> <използвате> X

[Следният текст трябва да бъде добавен, както е подходящо]

<X> се [инжектира] **или се влива** интравенозно.

## **Хепаторенален синдром тип 1**

**<ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ> може да Ви бъде предписан за вливане (непрекъсната интравенозна инфузия), което обикновено започва с 2 mg терлипесин ацетат на ден и се увеличава на стъпки до максимум 12 mg терлипесин ацетат на ден.**

### **4. Възможни нежелани реакции**

*[Следният текст трябва да бъде добавен, както е подходящо]*

**Незабавно уведомете Вашия лекар или друг медицински специалист:**

**- Ако изпитате затруднения при дишане или способността Ви за дишане се влоши (признаци или симптоми на дихателна недостатъчност). Тази нежелана реакция е много честа, ако сте подложени на лечение за хепаторенален синдром тип 1 – може да засегне повече от 1 на 10 души.**

**- Ако при Вас се появят признаци или симптоми на инфекция на кръвта (сепсис/септичен шок), които може да включват повишена температура и втрисане или много ниска телесна температура, бледа и/или синкава кожа, тежък задух, количество на урината по-малко от обичайното, учестен сърдечен ритъм, гадене и повръщане, диария, умора и слабост и замаяност. Тази нежелана реакция е честа, ако сте подложени на лечение за хепаторенален синдром тип 1 – може да засегне до 1 на 10 души.**

**Други нежелани реакции, които могат да възникнат с различна честота в зависимост от заболяването Ви.**

*Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души*

**Ако имате хепаторенален синдром тип 1:**

**Задух (диспнея)**

*Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души*

**Ако имате хепаторенален синдром тип 1:**

**Наличие на течност в белите дробове (белодробен оток)**

**Затруднения при дишане (респираторен дистрес)**

*Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души*

**Ако имате <заболявания, свързани с други одобрени показания, различни от хепаторенален синдром тип 1>:**

**Наличие на течност в белите дробове (белодробен оток)**

**Затруднения при дишане (респираторен дистрес)**

*Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души*

**Ако имате <заболявания, свързани с други одобрени показания, различни от хепаторенален синдром тип 1>:**

**Задух (диспнея)**