

Příloha III

Změny příslušných částí informací o přípravku

Poznámka:

Tyto změny příslušných částí Souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou výsledkem referral procedury.

Informace o přípravku mohou být následně aktualizovány příslušnými orgány členského státu, případně ve spojení s referenčním členským státem, v souladu s postupy stanovenými v kapitole 4 hlavy III směrnice 2001/83/ES.

Změny příslušných částí informací o přípravku

U všech přípravků v příloze I se stávající informace o přípravku změní (vlození, nahrazení nebo vypuštění textu, podle potřeby), aby odrážely dohodnuté znění, jak je uvedeno níže:

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

4.2 Dávkování a způsob podání

[Následující znění má být doplněno podle potřeby]

Způsob podání

Jako alternativa k bolusové injekci lze terlipresin podávat jako kontinuální intravenózní infuzi s počáteční dávkou 2 mg terlipresin-acetátu /24 hodin a zvýšenou na maximálně 12 mg terlipresin-acetátu /24 hodin. Podávání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze může být spojeno s nižším výskytem závažných nežádoucích účinků než při podání intravenózního bolusu (viz bod 5.1).

Zvláštní skupiny pacientů

Hepatorenální syndrom typu 1

Porucha funkce ledvin

Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s pokročilým stádiem renálního selhávání, tzn. s výchozí sérovým kreatininem $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), pokud přínos nepřeváží riziko (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater definovanou jako akutní selhání jater nasedající na chronickou poruchu funkce jater (ACLF) 3. stupně a/nebo skóre modelu onemocnění jater v konečné fázi (MELD) ≥ 39 , pokud přínos nepřeváží riziko (viz bod 4.4).

Způsob podání

U hepatorenálního syndromu typu 1: (...) nebo intravenózní infuze

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Toto následující znění se má odrazit v tomto bodě]

Monitorování během léčby

Během léčby je zapotřebí pravidelné sledování krevního tlaku, srdeční frekvence, saturace kyslíkem, sérových hladin sodíku a draslíku, jakož i rovnováhy tekutin. Zvláštní pozornost je nutná při léčbě pacientů s kardiovaskulárním nebo plicním onemocněním, protože terlipresin může vyvolat ischemii a kongesci plicních cév.

Hepatorenální syndrom typu 1

Porucha funkce ledvin

Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s pokročilým stádiem renálního selhávání, tzn. s výchozím sérovým kreatininem $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), pokud přínos nepřeváží riziko. V klinických studiích byla u této skupiny pacientů pozorována snížená

účinnost při zvrácení hepatorenálního syndromu, zvýšené riziko nežádoucích účinků a zvýšená mortalita (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater definovanou jako akutní selhání jater nasedající na chronické poruchou funkce jater (ACLF) 3. stupně a/nebo skóre modelu onemocnění jater v konečné fázi (MELD) \geq 39, pokud přínos nepřeváží riziko. V klinických studiích byla v této skupině pacientů pozorována snížená účinnost při zvrácení hepatorenálního syndromu, zvýšené riziko respiračního selhání a zvýšená mortalita (viz bod 4.2).

Respirační události

U pacientů léčených terlipresinem na hepatorenální syndrom 1. typu byly hlášeny fatální případy respiračního selhání, včetně respiračního selhání v důsledku přetížení tekutinami.

Pacienti s novým výskytem potíží s dýcháním nebo zhoršením respiračního onemocnění mají být před podáním první dávky terlipresinu stabilizováni.

Při podávání terlipresinu spolu s lidským albuminem jako součást standardní péče o hepatorenální syndrom 1. typu je nutná opatrnost. V případě známek nebo příznaků respiračního selhání nebo přetížení tekutinami se má zvážit snížení dávky lidského albuminu. Pokud jsou respirační symptomy závažné nebo neustoupí, léčba terlipresinem má být přerušena.

Sepse / septický šok

U pacientů léčených terlipresinem na hepatorenální syndrom 1. typu byly hlášeny případy sepse/septického šoku, včetně fatálních případů. U pacientů je třeba denně sledovat jakékoli známky nebo příznaky naznačující infekci.

4.8 Nežádoucí účinky

[Toto následující znění se má odrazit v tomto bodě]

Některé nežádoucí účinky se v tabulce objevují dvakrát, protože odhadované frekvence se liší mezi indikacemi.

[Následující nežádoucí účinky mají být přidány nebo upraveny následovně:]

Třída orgánových systémů - Poruchy dýchací soustavy, hrudníku a mediastina:

Velmi časté: Selhání dýchání^a

Velmi časté: Dyspnoe^a

Časté: plicní edém^a

Časté: Dechová tíseň^a

Méně časté: Selhání dýchání^b

Méně časté: Plicní edém^b

Méně časté: Respirační potíže^b

Vzácné: Dyspnoe^b

Třída orgánových systémů - Infekce a infestace:

Časté: Sepsé/septický šok^a

^a Vztahuje se na hepatorenální syndrom typu 1. Frekvence jsou vypočteny na základě souhrnné analýzy klinických údajů o bezpečnosti v klinických studiích OT-0401, REVERSE a CONFIRM.

^b Platí pro <jiné schválené indikace kromě hepatorenálního syndromu 1. typu>

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Bezpečnost související se způsobem podání

Na základě výsledků ze specializované randomizované, kontrolované, multicentrické studie může být podávání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze spojené s nižším výskytem závažných nežádoucích účinků než při podání intravenózního bolusu (viz body 4.2 a 5.1).

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

[Toto následující znění se má odrazit v tomto bodě]

Klinická účinnost a bezpečnost

Kontinuální intravenózní infuze versus intravenózní bolusy při léčbě hepatorenálního syndromu 1. typu u pacientů s cirhózou

Bezpečnost kontinuální intravenózní infuze terlipresinu byla srovnávána s intravenózním bolusem v otevřené randomizované, kontrolované, multicentrické studii. Sedmdesát osm pacientů s hepatorenálním syndromem 1. typu bylo náhodně zařazeno buď k podání kontinuální intravenózní infuze terlipresin-acetátu v počáteční dávce 2 mg/den, nebo k podání intravenózních bolusů terlipresin-acetátu u v počáteční dávce 0,5 mg každé 4 hodiny. V případě žádné odpovědi se dávka postupně zvyšovala na konečnou dávku 12 mg/den v obou skupinách. Albumin byl podáván ve stejné dávce v obou skupinách. Primární cílový parametr byl definován jako prevalence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou mezi těmito dvěma skupinami. Celková míra NÚ souvisejících s léčbou, jakož i závažných nežádoucích účinků souvisejících s léčbou byla nižší ve skupině s kontinuální infuzí než ve skupině s bolusem (všechny nežádoucí účinky související s léčbou: 12/34 pacientů (35 %) oproti 23/37 pacientů (62 %), $p < 0,025$ Závažné nežádoucí účinky související s léčbou: 7/34 pacientů (21 %) oproti 16/37 pacientů (43 %); $p < 0,05$). Míra odpovědi na terlipresin se statisticky významně nelišila mezi skupinami s kontinuální infuzí a bolusovou skupinou (76 % oproti 65 %). Pravděpodobnost 90denního přežití bez transplantace se významně nelišila mezi skupinou s kontinuální infuzí a skupinou s bolusem (53 % oproti 69 %).

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

Upozornění a opatření

[Toto následující znění se má odrazit v tomto bodě]

<NÁZEV PŘÍPRAVKU> může zvýšit riziko vzniku respiračního selhání, které může být život ohrožující. Pokud se u vás objeví potíže s dýcháním nebo příznaky přetížení tekutinami, před podáním <NÁZEV PŘÍPRAVKU> nebo během léčby okamžitě informujte svého lékaře.

Pokud se léčíte s velmi těžkou poruchou funkce jater a ledvin (hepatorenální syndrom 1. typu), váš lékař má zajistit, aby se během léčby sledovala vaše srdeční funkce a rovnováha tekutin a elektrolytů. Zvláštní opatrnosti je nutná, pokud jste měl(a) v minulosti onemocnění srdce nebo plic, protože <NÁZEV PŘÍPRAVKU> může vyvolat srdeční ischemii (snížení průtoku krve do srdce) a respirační selhání (závažné dýchací potíže). Léčbě <NÁZEV PŘÍPRAVKU> je třeba se vyhnout, pokud máte selhání jater se selháním více orgánů a/nebo selhání ledvin s velmi vysokými hladinami kreatininu (odpadní produkt) v krvi, protože to zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Pokud se léčíte s velmi těžkou poruchou funkce jater a ledvin, může <NÁZEV PŘÍPRAVKU> zvýšit riziko vzniku sepse (bakterie v krvi a extrémní reakce těla na infekci) a septického šoku (závažný stav, který se vyskytuje při závažné infekci, vede k nízkému krevnímu tlaku a nízkému průtoku krve). Pokud se vás to týká, váš lékař přijme další opatření.

3. Jak se <přípravek> X <užívá> <používá>
[Následující znění má být doplněno podle potřeby]
<X> se podává [injekcí] **anebo infuze** do žily.

<NÁZEV PŘÍPRAVKU> vám může být podán i ve formě infuze (kontinuální intravenózní infuze), která obvykle začíná dávkou 2 mg terlipresin-acetátu denně a postupně se zvyšuje na maximálně 12 mg terlipresin-acetátu denně.

4. Možné nežádoucí účinky

[Následující znění má být doplněno podle potřeby]

Ohned sdělte svému lékaři nebo jinému zdravotnickému pracovníkovi:

- Pokud se u vás objeví potíže s dýcháním nebo se u vás zhorší schopnost dýchat (známky nebo příznaky selhání dýchání). Tento nežádoucí účinek je velmi častý, pokud se léčíte na hepatorenální syndrom 1. typu – může postihnout více než 1 z 10 lidí.

- Pokud se u vás objeví známky nebo příznaky infekce krve (sepse/septický šok), které mohou zahrnovat horečku a zimnici nebo velmi nízkou tělesnou teplotu, bledou a/nebo namodralou pokožku, těžkou dušnost, méně časté močení, rychlý tlukot srdce, pocit na zvracení a zvracení, průjem, únava a slabost a pocit závratě. Tento nežádoucí účinek je běžný, pokud se léčíte na hepatorenální syndrom 1. typu – může postihnout až 1 z 10 lidí.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout s různou frekvencí v závislosti na onemocnění, které máte.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

Máte-li hepatorenální syndrom 1. typu:

Dušnost (dyspnoe)

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

Máte-li hepatorenální syndrom 1. typu
Tekutina v plicích (plicní edém)

Potíže s dýcháním (dechová tíseň)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

Máte-li <onemocnění související s jinými schválenými indikacemi kromě hepatorenálního syndromu 1. typu>:

Tekutina v plicích (plicní edém)

Potíže s dýcháním (dechová tíseň)

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

Máte-li <onemocnění související s jinými schválenými indikacemi kromě hepatorenálního syndromu 1. typu>:

Dušnost (dyspnoe)