

Bilag III

Ændringer af relevante punkter i produktinformationen

Bemærk:

Disse ændringer af de relevante punkter i produktresuméet og indlægssedlen er en følge af indbringelsesproceduren.

Produktinformationen kan efterfølgende ajourføres af medlemsstaternes kompetente myndigheder, i samarbejde med referencemedlemsstaten, hvis dette er relevant, i henhold til procedurerne i afsnit III, kapitel 4, i direktiv 2001/83/EF.

Ændringer af relevante punkter i produktinformationen

For alle produkter i bilag I ændres den eksisterende produktinformation (ved indsættelse, erstatning eller sletning af teksten, alt efter hvad der er relevant), så den afspejler den vedtagne ordlyd som anført nedenfor:

Produktresumé

4.2 Dosering og administration

[Følgende ordlyd tilføjes, hvis det er relevant]

Administration

Som et alternativ til bolusinjektion kan terlipressin administreres som kontinuerlig intravenøs infusion med en startdosis på 2 mg terlipressinacetat/24 timer, der øges til maksimalt 12 mg terlipressinacetat/24 timer. Administration af terlipressin som kontinuerlig intravenøs infusion kan være forbundet med lavere forekomst af svære bivirkninger end administration med intravenøs bolus (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

Type 1-hepatorenalt syndrom

Nyreinsufficiens

Terlipressin bør undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, dvs. baseline-serumkreatinin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), medmindre fordelene vurderes at opveje risiciene (se pkt. 4.4).

Leverinsufficiens

Terlipressin bør undgås hos patienter med svær leversygdom defineret som akut kronisk leversvigt grad 3 og/eller en Model for End-stage Liver Disease (MELD)-score på ≥ 39 , medmindre fordelene vurderes at opveje risiciene (se pkt. 4.4).

Administration

Type 1-hepatorenalt syndrom: (...) eller intravenøs infusion

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[Nedenstående ordlyd bør afspejles i dette punkt.]

Overvågning under behandlingen

Under behandlingen er regelmæssig overvågning af blodtryk, hjerterefrekvens, iltmætning, serumniveau af natrium og kalium samt væskebalance nødvendig. Særlig forsigtighed er påkrævet ved behandling af patienter med hjerte-kar- eller lungesygdomme, da terlipressin kan medføre iskæmi og pulmonal vaskulær kongestion.

Type 1-hepatorenalt syndrom

Nyreinsufficiens

Terlipressin bør undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, dvs. baseline-serumkreatinin \geq 442 μ mol/l (5,0 mg/dl) ved behandling af type 1-hepatorenalt syndrom med terlipressin, medmindre fordelene vurderes at opveje risiciene. Der er observeret nedsat virkning i form af reversering af hepatorenalt syndrom, øget risiko for bivirkninger og øget mortalitet i denne patientgruppe i kliniske forsøg (se pkt. 4.2).

Leverinsufficiens

Terlipressin bør undgås hos patienter med svær leversygdom defineret som akut kronisk leversvigt (ACLF) grad 3 og/eller en Model for End-stage Liver Disease-score (MELD-score) på \geq 39 ved behandling af type 1-hepatorenalt syndrom med terlipressin, medmindre fordelene vurderes at opveje risiciene. I kliniske forsøg er der observeret nedsat virkning i form af reversering af hepatorenalt syndrom, øget risiko for respirationssvigt og øget mortalitet i denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

Respiratoriske hændelser

Der er rapporteret om fatale tilfælde af respirationssvigt, herunder respirationssvigt som følge af væskeretention, hos patienter behandlet med terlipressin mod type 1-hepatorenalt syndrom.

Patienter med nyopstået vejrtrækningsbesvær eller forværring af luftvejssygdom bør stabiliseres, inden de får deres første dosis terlipressin.

Der bør udvises forsigtighed ved administration af terlipressin sammen med humant albumin som led i standardbehandlingen ved type 1-hepatorenalt syndrom. Ved tegn eller symptomer på åndedrætsbesvær eller væskeretention bør dosisreduktion af humant albumin overvejes. Hvis luftvejssymptomerne er svære eller ikke svinder, bør behandlingen med terlipressin seponeres.

Sepsis/septisk shock

Der er rapporteret om tilfælde af sepsis/septisk shock, herunder fatale tilfælde, hos patienter i behandling med terlipressin for type 1-hepatorenalt syndrom. Patienterne bør overvåges dagligt for tegn eller symptomer, der tyder på infektion.

4.8 Bivirkninger

[Nedenstående ordlyd bør afspejles i dette punkt.]

Nogle bivirkninger optræder to gange i tabellen, da den skønnede hyppighed er forskellig for de forskellige indikationer.

[Følgende bivirkning(er) tilføjes eller ændres som følger:]

Systemorganklassen "Luftveje, thorax og mediastinum":

Meget almindelig: Respirationssvigt^a

Meget almindelig: Dyspnø^a

Almindelig: Lungeødem^a

Almindelig: Vejrtrækningsbesvær^a

Ikke almindelig: Respirationssvigt^b
Ikke almindelig: Lungeødem^b
Ikke almindelig: Vejrtrækningsbesvær^b
Sjælden: Dyspnø^b

Systemorganklassen "Infektioner og parasitære sygdomme":

Almindelig: Sepsis/septisk shock^a

^a Gælder for type 1-hepatorenalt syndrom. Hyppigheden beregnes på grundlag af den samlede sikkerhedspopulation i de kliniske forsøg OT-0401, REVERSE og CONFIRM.

^b Gælder for <andre godkendte indikationer ud over type 1-hepatorenalt syndrom>

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Sikkerhed i forbindelse med administrationsmetoden

Baseret på resultaterne fra et dedikeret randomiseret, kontrolleret multicenterforsøg kan administration af terlipressin som kontinuerlig intravenøs infusion være forbundet med lavere forekomst af svære bivirkninger end administration ved intravenøs bolus (se pkt. 4.2 og 5.1).

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

[Nedenstående ordlyd bør afspejles i dette punkt.]

Klinisk virkning og sikkerhed

Kontinuerlig intravenøs infusion mod intravenøse bolusser til behandling af type 1-hepatorenalt syndrom hos patienter med cirrhose

Sikkerheden af kontinuerlig intravenøs infusion af terlipressin er blevet sammenlignet med intravenøs bolus i et åbent, randomiseret, kontrolleret multicenterforsøg. 78 patienter med type 1-hepatorenalt syndrom blev randomiseret til enten kontinuerlig intravenøs infusion af terlipressin acetat ved den indledende dosis på 2 mg/dag eller intravenøse bolusser af terlipressin acetat ved den indledende dosis på 0,5 mg hver 4. time. Ved manglende respons blev dosen i begge grupper gradvis øget til en endelig dosis på 12 mg/dag. Albumin blev givet med samme dosis til begge grupper. Det primære endepunkt blev defineret som forekomsten af behandlingsrelaterede bivirkninger i de to grupper. Både den samlede forekomst af behandlingsrelaterede bivirkninger og svære behandlingsrelaterede bivirkninger var lavere i den gruppe, der fik kontinuerlig infusion, end i bolusgruppen (alle behandlingsrelaterede bivirkninger: 12/34 patienter (35 %) mod 23/37 patienter (62 %), $p < 0,025$. Alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger: 7/34 patienter (21 %) mod 16/37 patienter (43 %); $p < 0,05$). Responsraten for terlipressin udviste ikke statistisk signifikant forskel mellem grupperne på kontinuerlig infusion og bolus (76 % mod 65 %). Sandsynligheden af 90 dages transplantationsfri overlevelse var ikke signifikant forskellig mellem den gruppe, der fik kontinuerlig infusion, og bolusgruppen (53 % mod 69 %).

Indlægsseddel

2. Det skal <De> <du> vide, før <De> <du> begynder at <tage> <bruge> X

Advarsler og forsigtighedsregler

[Nedenstående ordlyd bør afspejles i dette punkt.]

<SÆRNAVN> kan øge din risiko for at udvikle vejrtrækningsvigt, der kan være livstruende. Hvis du oplever vejrtrækningsbesvær eller symptomer på vand i kroppen, før <SÆRNAVN> gives, eller under behandlingen, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du er i behandling for meget svær lever- og nyresygdom (type 1-hepatorenalt syndrom), bør lægen sikre, at din hjertefunktion og væske- og elektrolytbalance overvåges under behandlingen. Særlig forsigtighed er påkrævet, hvis du tidligere har haft hjerte- eller lungesygdom, da <SÆRNAVN> kan medføre nedsat blodtilførsel til hjertet (hjerteiskæmi) og svært vejrtrækningsvigt. Behandling med <SÆRNAVN> bør undgås, hvis du har leversvigt med flere organsvigt og/eller nyresvigt med meget højt indhold af affaldsstoffet kreatinin i blodet, da det øger din risiko for bivirkninger.

Hvis du er i behandling for meget svær lever- og nyresygdom, kan <SÆRNAVN> øge din risiko for at udvikle bakterier i blodet og ekstrem reaktion fra kroppen på en infektion (sepsis) og den alvorlige tilstand (septisk shock), der opstår, når en større infektion fører til lavt blodtryk og lav blodgennemstrømning. Lægen vil træffe yderligere forholdsregler, hvis dette gælder for dig.

3. Sådan skal du <tage> <bruge> X

[Følgende ordlyd tilføjes, hvis det er relevant]

<X> gives ved indsprøjtning [injektion] **eller med drop (infusion)** i en vene.

Type 1-hepatorenalt syndrom

Du kan også få <SÆRNAVN> som drop (kontinuerlig intravenøs infusion), sædvanligvis begyndende med 2 mg terlipressinacetat dagligt og trinvis forhøjet til højst 12 mg terlipressinacetat dagligt.

4. Bivirkninger

[Følgende ordlyd tilføjes, hvis det er relevant]

Fortæl det straks til lægen eller en anden sundhedsperson:

- Hvis du får vejrtrækningsproblemer eller oplever en forværring af vejrtrækningen (tegn eller symptomer på vejrtrækningsvigt). Denne bivirkning er meget almindelig, hvis du er i behandling for type 1-hepatorenalt syndrom – kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer.

- hvis du udvikler tegn eller symptomer på infektion i blodet (sepsis/septisk shock), som kan omfatte feber og kulderystelser eller meget lav kropstemperatur, bleg og/eller blålig hud, svær åndenød, mindre vandladning end normalt, hurtig hjerterytme, kvalme og opkastning, diarré, træthed og svaghed, og svimmelhed. Denne bivirkning er almindelig, hvis du er i behandling for type 1-hepatorenalt syndrom – kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer.

Andre bivirkninger, der kan optræde med forskellig hyppighed, afhængigt af, hvilken sygdom du har.

Meget almindelig: kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer

Hvis du har type 1-hepatorenalt syndrom:

Åndenød (dyspnø)

Almindelig: Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

Hvis du har type 1-hepatorenalt syndrom:

Vand i lungerne (lungeødem)

Vejrtrækningsbesvær

Ikke almindelig: Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

Hvis du har <sygdomme i forhold til de andre godkendte indikationer bortset fra type 1-hepatorenalt syndrom>:

Vand i lungerne (lungeødem)

Åndedrætsbesvær (respirationsinsufficiens)

Sjælden: Kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

Hvis du har <sygdomme i forhold til de andre godkendte indikationer bortset fra type 1-hepatorenalt syndrom>:

Åndenød (dyspnø)