

Prilog III.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Napomena:

Ove izmjene i dopune odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku rezultat su arbitražnog postupka.

Informacije o lijeku mogu, prema potrebi, naknadno ažurirati nadležna tijela u zemljama članicama, u suradnji s referentnom zemljom članicom, sukladno postupcima utvrđenim u poglavlju 4. glave III. Direktive 2001/83/EZ.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Za sve lijekove iz Priloga I. postojeće informacije o lijeku treba izmijeniti (prema potrebi umetnuti, zamijeniti ili izbrisati tekst) kako bi odgovarale dogovorenom tekstu kako je navedeno u nastavku:

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.2 Doziranje i način primjene

[Sljedeći tekst treba dodati, kako je primjenjivo]

Način primjene

Kao alternativa bolusnoj injekciji, terlipresin se može primijeniti kao kontinuirana intravenska (i.v.) infuzija s početnom dozom od 2 mg terlipresinacetata/24 sata, koja se može povećati do najviše 12 mg terlipresinacetata/24 sata. Primjena terlipresina kao kontinuirane i.v. infuzije može biti povezana s manjim stopama teških štetnih događaja nego primjena i.v. bolusa (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Hepatorenalni sindrom tipa 1

Oštećenje funkcije bubrega

Terlipresin treba izbjegavati u bolesnika s uznapredovalom bubrežnom disfunkcijom, tj. s početnim serumskim kreatininom $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), osim ako se procijeni da je korist njegove primjene veća od potencijalnih rizika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Terlipresin treba izbjegavati u bolesnika s teškom bolešću jetre definiranom kao akutno pogoršanje kod kroničnog zatajenja jetre (eng. *Acute-on-Chronic Liver Failure*, ACLF) stupnja 3 i/ili kad je vrijednost prema MELD skali (eng. *Model for End-stage Liver Disease*) ≥ 39 , osim ako se procijeni da je korist njegove primjene veća od potencijalnih rizika (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Hepatorenalni sindrom tipa 1: (...) ili i.v. infuzija

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Tekst ovog dijela treba sadržavati sljedeće informacije]

Praćenje tijekom liječenja

Tijekom liječenja potrebno je redovito praćenje krvnog tlaka, srčane frekvencije, zasićenosti kisikom, razine natrija i kalija u serumu, kao i ravnoteže tjelesne tekućine. Potreban je poseban oprez u liječenju bolesnika s kardiovaskularnom ili plućnom bolesti jer terlipresin može izazvati ishemiju i plućnu vaskularnu kongestiju.

Hepatorenalni sindrom tipa 1

Oštećenje funkcije bubrega

Terlipresin treba izbjegavati u liječenju bolesnika s hepatorenalnim sindromom tipa 1 koji imaju uznapredovalu bubrežnu disfunkciju, tj. početni serumski kreatinin \geq 442 μ mol/l (5,0 mg/dl), osim ako se procijeni da je korist njegove primjene veća od potencijalnih rizika. U kliničkim ispitivanjima primijećena je smanjena djelotvornost u liječenju hepatorealnog sindroma, povećan rizik od štetnih događaja te povećana smrtnost u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Terlipresin treba izbjegavati u liječenju bolesnika s hepatorenalnim sindromom tipa 1 koji imaju tešku bolest jetre definiranu kao akutno pogoršanje kroničnog zatajenja jetre (engl. *Acute-on-Chronic Liver Failure*, ACLF) stupnja 3 i/ili kad je vrijednost prema MELD skali (engl. *Model for End-stage Liver Disease*) \geq 39, osim ako se procijeni da je korist njegove primjene veća od potencijalnih rizika. U kliničkim ispitivanjima primijećena je smanjena djelotvornost u liječenju hepatorealnog sindroma, povećani rizik od zatajenja disanja te povećana smrtnost u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Respiratorni događaji

U bolesnika s hepatorenalnim sindromom tipa 1 koji su liječeni terlipresinom prijavljeni su smrtni slučajevi uslijed respiratornog zatajenja, uključujući zatajenje disanja zbog preopterećenja tekućinom.

Bolesnike s novim pojavama otežanog disanju ili pogoršanjem respiratorne bolesti treba stabilizirati prije primanja prve doze terlipresina.

Potreban je oprez kada se terlipresin primjenjuje istovremeno s ljudskim albuminom kao dio standardne skrbi za bolesnike s hepatorenalnim sindromom tipa 1. U slučaju znakova ili simptoma zatajenja disanja ili preopterećenja tekućinom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ljudskog albumina. Ako su respiratorni simptomi teški ili se ne povuku, liječenje terlipresinom treba prekinuti.

Sepsa/septički šok

Slučajevi sepse/septičkog šoka, uključujući smrtne slučajeve, prijavljeni su u bolesnika s hepatorenalnim sindromom tipa 1 liječenih terlipresinom. Bolesnike treba svakodnevno nadzirati radi uočavanja bilo kakvih znakova ili simptoma koji upućuju na infekciju.

4.8 Nuspojave

[Tekst ovog dijela treba sadržavati sljedeće informacije]

Neke nuspojave u tablici pojavljuju se dva puta, budući da se procijenjena učestalost razlikuje između indikacija.

[Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati ili ažurirati kako slijedi:]

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo često: zatajenje disanja^a

Vrlo često: dispneja^a

Često: plućni edem^a

Često: Respiratorni distres^a

Manje često: zatajenje disanja^b
Manje često: plućni edem^b
Manje često: Respiratorni distress^b
Rijetko: dispneja^b

Infekcije i infestacije:

Često: sepsa/septički šok^a

^aPrimjenjivo na hepatorenalni sindrom tipa 1. Učestalosti su izračunate na temelju objedinjene sigurnosne populacije u OT-0401, REVERSE and CONFIRM kliničkim ispitivanjima.

^b Primjenjivo na <druge odobrene indikacije osim hepatorenalnog sindroma tipa 1>

Opis odabranih nuspojava:

Sigurnost povezana s načinom primjene

Na temelju rezultata posebnog randomiziranog kontroliranog multicentričnog ispitivanja, primjena terlipresina kao kontinuirane i.v. infuzije može biti povezana s nižim stopama teških štetnih događaja nego primjena i.v. bolusa (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

5.1 Farmakodinamička svojstva

[Tekst ovog dijela treba sadržavati sljedeće informacije]

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Kontinuirana intravenska infuzija u odnosu na intravenske boluse u liječenju hepatorenalnog sindroma tipa 1 u bolesnika s cirozom

Sigurnost primjene kontinuirane intravenske infuzije terlipresina uspoređena je s intravenskim bolusom u otvorenom randomiziranom kontroliranom multicentričnom ispitivanju. Sedamdeset osam (78) bolesnika s hepatorenalnim sindromom tipa 1 nasumičnim odabirom je raspoređeno ili na kontinuiranu intravensku infuziju terlipresin acetata u početnoj dozi od 2 mg/dan ili na intravenske boluse terlipresin acetata u početnoj dozi od 0,5 mg svaka 4 sata. U slučaju izostanka odgovora, doza je postupno povećavana do konačne doze od 12 mg/dan u obje skupine. Albumin je davan u istoj dozi u obje skupine. Primarna mjera ishoda definirana je kao prevalencija štetnih događaja povezanih s liječenjem (AE) između dvije skupine. Oba parametra: i ukupna stopa štetnih događaja povezanih s liječenjem, i pojava teških štetnih događaja povezanih s liječenjem bila su niža u skupini koja je primala kontinuiranu infuziju nego u skupini koja je primala bolus (svi štetni događaji povezani s liječenjem: 12/34 bolesnika (35%) naspram 23/37 bolesnika (62%), $p < 0,025$. Teški štetni događaji povezani s liječenjem: 7/34 bolesnika (21%) naspram 16/37 bolesnika (43%); $p < 0,05$). Stopa odgovora na terlipresin nije bila statistički značajno različita između skupine koja je primala kontinuiranu infuziju i skupine koje su primale bolus (76% naspram 65%). Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bez transplantacije nije se značajno razlikovala između skupine koja je primala kontinuiranu infuziju i skupine koja je primala bolus (53% naspram 69%).

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete primati/primjenjivati X

Upozorenja i mjere opreza

[Tekst ovog dijela treba sadržavati sljedeće informacije]

<NAZIV LIJEKA> može povećati rizik od razvoja respiratornog zatajenja koje može biti opasno po život. Ako osjetite da otežano dišete ili primijetite simptome preopterećenja tekućinom prije primjene <NAZIV LIJEKA> ili tijekom liječenja, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako se liječite od vrlo teške bolesti jetre i bubrega (hepatorenalni sindrom tipa 1), Vaš liječnik treba osigurati da se tijekom liječenja ovim lijekom prati funkcija Vašeg srca te ravnoteža tekućine i elektrolita. Potreban je poseban oprez ako imate otprije srčanu ili plućnu bolest jer <NAZIV LIJEKA> može izazvati ishemiju srca (smanjenje dotoka krvi u srce) i zatajenje disanja (jako otežano disanje). Liječenje lijekom <NAZIV LIJEKA> treba izbjegavati ako imate zatajenje jetre sa zatajenjem više organa i/ili zatajenje bubrega s vrlo visokim razinama kreatinina (otpadni produkt) u krvi, jer to povećava rizik od lošijeg ishoda.

Ako se liječite od vrlo teške bolesti jetre i bubrega, <NAZIV LIJEKA> može povećati rizik od razvoja sepse (bakterije u krvi i ekstremne reakcije tijela na infekciju) i septičkog šoka (ozbiljno stanje koje se javlja nakon veće infekcije koja dovodi do niskog krvnog tlaka i slabog protoka krvi). Vaš liječnik će poduzeti dodatne mjere opreza ako se to odnosi na Vas.

3. Kako ćete primati/primijeniti X

[Sljedeći tekst treba dodati, kako je primjenjivo]

<X> se daje injekcijom **ili infuzijom** u venu.

Hepatorenalni sindrom tipa 1

<NAZIV LIJEKA> Vam se također može dati kao kontinuirana intravenska infuzija (ukapavanje u venu, tj. drip), obično s početnom dozom od 2 mg terlipresinacetata na dan, koja se može postupno povećavati do najviše 12 mg terlipresinacetata na dan.

4. Moguće nuspojave

[Sljedeći tekst treba dodati, kako je primjenjivo]

Odmah obavijestite svog liječnika ili druge zdravstvene radnike:

- Ako Vaše disanje postane otežano ili vam se sposobnost disanja pogorša (znakovi ili simptomi zatajenja disanja). Ova je nuspojava vrlo česta ako se liječite zbog hepatorenalnog sindroma tipa 1 - može se javiti kod više od 1 na 10 osoba.

- Ako Vam se pojave znakovi ili simptomi infekcije krvi (sepsa/septički šok), koji mogu uključivati vrućicu i zimicu ili vrlo nisku tjelesnu temperaturu, blijedu i/ili plavičastu kožu, jak osjećaj nedostatka zraka, slabije mokrenje od uobičajenog, ubrzan rad srca, mučninu i povraćanje, proljev, umor i slabost te osjećaj omaglice. Ova je nuspojava česta ako se liječite od hepatorenalnog sindroma tipa 1 - može se javiti u do 1 na 10 osoba.

Druge nuspojave koje se mogu pojaviti s različitom učestalošću, ovisno o bolesti koju imate.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

**Ako imate hepatorenalni sindrom tipa 1:
Nedostatak zraka (dispneja)**

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

**Ako imate hepatorenalni sindrom tipa 1:
Tekućina u plućima (plućni edem)
Otežano disanje (respiratorni distres)**

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

Ako imate < bolesti koje se odnose na druge odobrene indikacije osim hepatorenalnog sindroma tipa 1>:

Tekućina u plućima (plućni edem)

Otežano disanje (respiratorni distres)

Rijetko: može se javiti u do 1 na 1000 osoba

Ako imate < bolesti koje se odnose na druge odobrene indikacije osim hepatorenalnog sindroma tipa 1>:

Nedostatak zraka (dispneja)