

### **III pielikums**

#### **Grozījumi attiecīgajās zāļu informācijas sadaļās**

Piezīme:

Šie grozījumi attiecīgajās zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas sadaļās ir pārskatīšanas procedūras rezultāts.

Dalībvalsts kompetentās iestādes, sazinoties ar atsauces dalībvalsti, pēc tam var atjaunināt informāciju par zālēm saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK III sadaļas 4. nodaļā noteiktajām procedūrām.

## Grozījumi attiecīgajās zāļu informācijas sadaļās

Attiecībā uz visām I pielikumā minētajām zālēm esošo informāciju par zālēm maina (attiecīgi ievietojot, aizstājot vai dzēšot tekstu), lai atspoguļotu saskaņoto formulējumu, kā norādīts tālāk:

### Zāļu apraksts

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

[Vajadzības gadījumā jāpievieno šāds formulējums]

##### Lietošanas veids

**Kā alternatīvu bolus injekcijai terlipresīnu var ievadīt nepārtrauktas intravenozas (i.v.) infūzijas veidā ar sākuma devu 2 mg terlipresīna acetāta/24 stundās un palielināt līdz maksimāli 12 mg terlipresīna acetāta/24 stundās. Terlipresīna ievadīšana nepārtrauktas i.v. infūzijas veidā var būt saistīta ar mazāku smagu blakusparādību biežumu nekā ievadīšana i.v. bolus injekcijas veidā (skatīt 5.1. apakšpunktu).**

##### Īpašas pacientu grupas

#### **1. tipa hepatorenālais sindroms**

##### **Nieru patoloģija**

**Jāizvairās no terlipresīna lietošanas pacientiem ar progresējošu nieru disfunkciju, t.i., sākotnējo seruma kreatinīna līmeni  $\geq 442 \mu\text{mol/L}$  (5,0 mg/dl), ja vien netiek uzskatīts, ka ieguvums atsver risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

##### **Aknu funkcijas traucējumi**

**Jāizvairās no terlipresīna lietošanas pacientiem ar smagu aknu slimību, kas definēta kā 3. pakāpes hroniskas aknu mazspējas akūta epizode (Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF) un/vai aknu slimības beigu stadijas modeļa (Model for End-stage Liver Disease, MELD) rādītāju  $\geq 39$ , ja vien netiek uzskatīts, ka ieguvums ir lielāks par risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

##### Lietošanas veids

#### **1. tipa hepatorenālais sindroms: (...) vai i.v. infūzija**

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[Šajā apakšpunktā ir jāatspoguļo šāds formulējums]

##### **Uzraudzība ārstēšanas laikā**

**Ārstēšanas laikā regulāri jākontrolē asinsspiediens, sirdsdarbība, skābekļa piesātinājums, nātrijs un kālija līmenis serumā, kā arī šķidruma līdzsvars. Īpaša piesardzība nepieciešama, ārstējot pacientus ar sirds un asinsvadu vai plaušu slimībām, jo terlipresīns var izraisīt išēmiju un sastrēgumu plaušu asinsvados.**

#### **1. tipa hepatorenālais sindroms**

##### **Nieru patoloģija**

**Jāizvairās no terlipresīna lietošanas pacientiem ar progresējošu nieru disfunkciju, t.i., sākotnējais kreatinīna līmenis serumā  $\geq 442 \mu\text{mol/L}$  (5,0 mg/dl), ārstējot ar terlipresīnu 1. tipa hepatorenālā sindroma gadījumā, ja vien netiek uzskatīts, ka ieguvums atsver risku. Klīniskajos pētījumos ir novērota samazināta efektivitāte hepatorenālā sindroma novēršanā, palielināts blakusparādību risks un palielināta mirstība šajā pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).**

#### **Aknu funkcijas traucējumi**

**Jāizvairās no terlipresīna lietošanas pacientiem ar smagu aknu slimību, kas definēta kā 3. pakāpes hroniskas aknu mazspējas akūta epizode (ACLF) un/vai aknu slimības beigu stadijas modeļa (MELD) rādītāju  $\geq 39$ , ārstējot ar terlipresīnu 1. tipa hepatorenālā sindroma gadījumā, ja vien netiek uzskatīts, ka ieguvums atsver risku. Klīniskajos pētījumos ir novērota samazināta efektivitāte hepatorenālā sindroma novēršanā, paaugstināts elpošanas mazspējas risks un palielināta mirstība šajā pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).**

#### **Elpošanas traucējumi**

**Ir ziņots par letāliem elpošanas mazspējas gadījumiem, tostarp elpošanas mazspējas gadījumiem šķidrums pārslodzes dēļ pacientiem, kuriem 1. tipa hepatorenālais sindroms ārstēts ar terlipresīnu.**

**Pirms pirmās terlipresīna devas saņemšanas pacienti ar pirmreizējiem elpošanas traucējumiem vai elpceļu slimības saasināšanos ir jāstabilizē.**

**Jāievēro piesardzība, lietojot terlipresīnu kopā ar cilvēka albumīnu kā daļu no 1. tipa hepatorenālā sindroma standarta terapijas. Elpošanas mazspējas vai šķidrums pārslodzes pazīmju vai simptomu rašanās gadījumā ir jāapsver cilvēka albumīna devas samazināšana. Ja elpceļu simptomi ir smagi vai neizzūd, ārstēšana ar terlipresīnu jāpārtrauc.**

#### **Sepse/ septiskais šoks**

**Ir ziņots par sepses/septiskā šoka gadījumiem, tostarp letāliem gadījumiem pacientiem, kuriem lietoja terlipresīnu 1. tipa hepatorenālā sindroma ārstēšanai. Pacienti katru dienu ir jānovēro, vai nerodas jebkādas pazīmes vai simptomi, kas liecina par infekciju.**

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

*[Šajā apakšpunktā ir jāatspoguļo šāds formulējums]*

**Ir blakusparādības, kas tabulā norādītas divas reizes, jo aptuvenais sastopamības biežums atšķiras atkarībā no indikācijām.**

*[Šāda(s) blakusparādība(-as) jāpievieno vai jāpārskata, kā norādīts tālāk:]*

OSK Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

**Loti bieži: elpošanas mazspēja<sup>a</sup>**

**Loti bieži: dispnoja<sup>a</sup>**

**Bieži: plaušu tūska<sup>a</sup>**

**Bieži: elpošanas distress<sup>a</sup>**

Retāk: elpošanas mazspēja<sup>b</sup>

Retāk: plaušu tūska<sup>b</sup>

Retāk: elpošanas distress<sup>b</sup>

Reti: dispnoja<sup>b</sup>

OSK Infekcijas un invāzijas:

### **Bieži: sepse/septiskais šoks<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> **Attiecas uz 1. tipa hepatorenālo sindromu. Biežums ir aprēķināts, pamatojoties uz apkopoto drošuma populāciju OT-0401, REVERSE un CONFIRM klīniskajos pētījumos.**

<sup>b</sup> **Attiecas uz <citām apstiprinātām indikācijām, izņemot 1. tipa hepatorenālo sindromu>**

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts:

### **Drošums, kas saistīts ar ievadišanas metodi**

**Pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti speciālā randomizētā kontrolētā daudzcentru pētījumā, terlipresīna ievadīšana nepārtrauktas i.v. infūzijas veidā var būt saistīta ar mazāku smagu blakusparādību biežumu nekā ievadīšana ar i.v. bolus injekciju (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

*[Šajā apakšpunktā ir jāatspoguļo šāds formulējums]*

Klīniskā efektivitāte un drošums

### **Nepārtraukta intravenoza infūzija salīdzinājumā ar intravenozām bolus devām 1. tipa hepatorenālā sindroma ārstēšanā pacientiem ar cirozi**

**Terlipresīna nepārtrauktas intravenozas infūzijas drošums tika salīdzināts ar intravenozu bolus ievadīšanu atklātā randomizētā kontrolētā daudzcentru pētījumā. Septiņdesmit astoņi pacienti ar 1. tipa hepatorenālo sindromu pēc nejausības principa tika iedalīti terapijai ar nepārtrauktu intravenozu terlipresīna acetāta infūziju ar sākotnējo devu 2 mg dienā vai intravenozām terlipresīna acetāta bolus devām ar sākotnējo devu 0,5 mg ik pēc 4 stundām. Ja atbildes reakcijas nebija, deva tika pakāpeniski palielināta līdz galīgai devai 12 mg dienā abās grupās. Abās grupās albumīns tika ievadīts tādā pašā devā. Primārais mērķa kritērijs tika definēts kā ar ārstēšanu saistītu nevēlamu notikumu (NN) izplatība starp abām grupām. Gan kopējais ar ārstēšanu saistīto NN skaits, gan smagu ar ārstēšanu saistīto NN skaits bija zemāks nepārtrauktas infūzijas grupā nekā bolus grupā (visi ar ārstēšanu saistītie NN: 12/34 pacienti (35%), salīdzinot ar 23/37 pacientiem (62%),  $p < 0.025$ . Smagi ar ārstēšanu saistīti NN: 7/34 pacienti (21%), salīdzinot ar 16/37 pacientiem (43%);  $p < 0.05$ ). Atbildes reakcijas ātrums uz terlipresīnu statistiski nozīmīgi neatšķirās nepārtrauktas infūzijas un bolus grupās (76%, salīdzinot ar 65%). 90 dienu dzīvildzes bez transplantācijas iespēja būtiski neatšķirās nepārtrauktas infūzijas grupā un bolusa grupā (53%, salīdzinot ar 69%).**

## Lietošanas instrukcija

### 2. Kas Jums jāzina pirms X <saņemšanas> <lietošanas>

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[Šajā punktā ir jāatspoguļo šāds formulējums]

**<ZĀĻU NOSAUKUMS> var palielināt elpošanas mazspējas attīstības risku, kas var būt dzīvībai bīstami. Ja pirms <ZĀĻU NOSAUKUMS> lietošanas vai ārstēšanas laikā Jums rodas apgrūtināta elpošana vai šķidruma pārslodzes simptomi, nekavējoties informējiet ārstu.**

**Ja Jums tiek ārstēta ļoti smaga aknu un nieru slimība (1. tipa hepatorenālais sindroms), ārstam jānodrošina, lai ārstēšanas laikā tiktu uzraudzīta Jūsu sirds darbība, kā arī šķidruma un elektrolītu līdzsvars. Īpaša piesardzība nepieciešama, ja Jums ir bijusi sirds vai plaušu slimība, jo <ZĀĻU NOSAUKUMS> var izraisīt sirds išēmiju (samazināta asins plūsma uz sirdi) un elpošanas mazspēju (smagas elpošanas grūtības). Jāizvairās no ārstēšanas ar <ZĀĻU NOSAUKUMS>, ja Jums ir aknu mazspēja ar vairāku orgānu mazspēju un/vai nieru mazspēja ar ļoti augstu kreatinīna (vielu mainas produkts) līmeni asinīs, jo tas palielina nevēlamu iznākumu risku.**

**Ja Jums tiek ārstēta ļoti smaga aknu un nieru slimība, <ZĀĻU NOSAUKUMS> var palielināt sepses (baktēriju klātbūtne asinīs un organisma ārkārtēja reakcija uz infekciju) un septiskā šoka (nopietns stāvoklis, kas rodas, ja smagas infekcijas rezultātā pazeminās asinsspiediens un samazinās asins plūsma). Ja tas attiecas uz Jums, ārsts veiks papildu piesardzības pasākumus.**

### 3. Kā <saņemt> <lietot> X

[Vajadzības gadījumā būtu jāpievieno šāds formulējums]

<X> tiek [injicēts] **vai ievadīts infūzijas veidā** intravenozi.

#### 1. tipa hepatorenālais sindroms

**<ZĀĻU NOSAUKUMS> Jums var ievadīt arī pilienu veidā (nepārtraukta intravenoza infūzija), parasti sākot ar 2 mg terlipresīna acetāta dienā un pakāpeniski palielinot līdz maksimāli 12 mg terlipresīna acetāta dienā.**

### 4. Iespējamās blakusparādības

[Vajadzības gadījumā būtu jāpievieno šāds formulējums]

**Nekavējoties pastāstiet ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam**

**- Ja Jums rodas apgrūtināta elpošana vai pasliktinās spēja elpot (elpošanas mazspējas pazīmes vai simptomi). Šī blakusparādība ir ļoti bieža, ja Jums tiek ārstēts 1. tipa hepatorenālais sindroms – var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem.**

**- Ja Jums rodas asins infekcijas (sepses/septiskā šoka) pazīmes vai simptomi, kas var ietvert drudzi un drebuļus vai ļoti zemu ķermeņa temperatūru, bālu un/vai zilganu ādu, smagu elpas trūkumu, retāku urinēšanu nekā parasti, paātrinātu sirdsdarbību, sliktu dūšu un vemšanu, caureju, nogurumu un vājumu, kā arī reibona sajūtu. Šī blakusparādība ir bieža, ja Jums tiek ārstēts 1. tipa hepatorenālais sindroms – var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem.**

**Citas blakusparādības, kas var rasties ar dažādu biežumu atkarībā no Jūsu slimības.**

*Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*

**Ja Jums ir 1. tipa hepatorenālais sindroms**

**Elpas trūkums (dispnoja)**

*Bieži: var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem*

**Ja Jums ir 1. tipa hepatorenālais sindroms**

**Šķidrums plaušās (plaušu tūska)**

**Apgrūtināta elpošana (elpošanas distress)**

*Retāk: var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem*

**Ja Jums ir < slimības saistībā ar citām apstiprinātām indikācijām, izņemot 1. tipa hepatorenālo sindromu>:**

**Šķidrums plaušās** (plaušu tūska)

**Apgrūtināta elpošana** (elpošanas distress)

*Reti: var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem*

**Ja Jums ir < slimības saistībā ar citām apstiprinātām indikācijām, izņemot 1. tipa hepatorenālo sindromu>:**

**Elpas trūkums (dispnoja)**