

Anexa III

Modificări la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament

Notă:

Aceste modificări la punctele relevante din rezumatul caracteristicilor produsului și prospect sunt rezultatul procedurii de referral.

Informațiile referitoare la medicament pot fi actualizate ulterior de către autoritățile competente ale statelor membre, în colaborare cu statul membru de referință, după caz, în conformitate cu procedurile prevăzute la titlul III capitolul 4 din Directiva 2001/83/CE.

Modificări la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament

Informațiile existente despre medicament vor fi modificate (prin inserare, înlocuire sau ștergerea textului, după caz) în cazul tuturor medicamentelor din Anexa I, astfel încât să fie respectată formularea agreată, așa cum este indicat mai jos:

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.2 Doze și mod de administrare

[A se adăuga următorul text, după caz]

Mod de administrare

Ca alternativă la injectarea i.v. în bolus, terlipresina poate fi administrată sub formă de perfuzie (i.v.) continuă cu o doză inițială de 2 mg acetat de terlipresină/24 ore și crescută până la maxim 12 mg acetat de terlipresină/24 ore. Administrarea terlipresinei sub formă de perfuzie continuă poate fi asociată cu o rată mai mică a apariției evenimentelor adverse grave decât în cazul administrării prin injectare în bolus (vezi pct. 5.1).

Populații speciale

Sindrom hepatorenal de tip 1

Insuficiență renală

Administrarea terlipresinei trebuie evitată la pacienții cu disfuncție renală avansată, adică cei care prezintă creatinina serică inițială $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), cu excepția cazului în care se consideră că beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Administrarea terlipresinei trebuie evitată la pacienții cu o afecțiune hepatică severă definită ca insuficiență hepatică avansată acută suprapusă bolii hepatice cronice (ACLF) de grad 3 și/sau model pentru boală hepatică în stadiu final (MELD), cu scor MELD ≥ 39 , cu excepția cazului în care se consideră că beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Sindrom hepatorenal de tip 1: (...) sau perfuzie i.v.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[Textul următor va fi inclus în această secțiune]

Monitorizare în timpul tratamentului

În timpul tratamentului este necesară monitorizarea regulată a tensiunii arteriale, a ritmului cardiac, a saturației de oxigen, a valorilor serice ale sodiului și potasiului, precum și a echilibrului hidroelectrolitic. Este necesară atenție deosebită în abordarea terapeutică a pacienților cu afecțiuni cardiovasculare sau pulmonare, deoarece terlipresina poate induce ischemie și congestie vasculară pulmonară.

Sindrom hepatorenal de tip 1

Insuficiență renală

Terlipresina trebuie evitată la pacienții cu disfuncție renală avansată, adică cei care prezintă creatinina serică inițială $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), cărora li se administrează terlipresină pentru sindromul hepatorenal de tip 1, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiile depășesc riscurile. În cadrul studiilor clinice au fost observate scăderea eficacității în inversarea sindromului hepatorenal, riscul crescut de apariție a evenimentelor adverse și mortalitatea crescută în cazul acestui grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Terlipresina trebuie evitată la pacienții cu o afecțiune hepatică severă definită ca insuficiență hepatică avansată acută suprapusă bolii hepatice cronice (ACLF) de grad 3 și/sau model pentru boala hepatică în stadiu final (MELD), cu scor MELD ≥ 39 , cărora li se administrează terlipresină pentru sindromul hepatorenal de tip 1, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.2). În cadrul studiilor clinice au fost observate scăderea eficacității în inversarea sindromului hepatorenal, riscul crescut de apariție a insuficienței respiratorii și mortalitatea crescută în cazul acestui grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Evenimente respiratorii

În cazul pacienților cu sindrom hepatorenal de tip 1 cărora li se administrează terlipresină au fost raportate cazuri letale de insuficiență respiratorie, inclusiv insuficiență respiratorie datorată supraîncărcării hidrice.

Pacienții care prezintă un nou debut al tulburărilor respiratorii sau agravarea afecțiunii respiratorii trebuie să fie stabilizați înainte de a le li se administra prima doză de terlipresină.

Administrarea terlipresinei în asociere cu albumina umană ca parte a tratamentului standard pentru sindromul hepatorenal de tip 1 trebuie efectuată cu prudență. În cazul apariției semnelor sau simptomelor insuficienței respiratorii sau a supraîncărcării hidrice, trebuie luată în considerare reducerea dozei de albumină umană. Tratamentul cu terlipresină trebuie întrerupt dacă simptomele respiratorii sunt severe sau nu se remit.

Sepsis/ soc septic

În cazul pacienților cărora li se administrează terlipresină pentru sindromul hepatorenal de tip 1 au fost raportate cazuri de sepsis/soc septic, inclusiv cazuri letale. Pacienții trebuie monitorizați zilnic pentru a identifica orice semne sau simptome care sugerează apariția infecției.

4.8 Reacții adverse

[Următorul text va fi inclus în această secțiune]

Anumite reacții adverse apar de două ori în tabel, dat fiind faptul că frecvențele estimate diferă între indicații.

[Următoarele reacții adverse vor fi adăugate sau revizuite, după cum urmează:]

SOC Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Foarte frecvente: insuficiență respiratorie^a

Foarte frecvente: dispnee^a

Frecvente: edem pulmonar^a

Frecvente: detresă respiratorie^a

Mai puțin frecvente: insuficiență respiratorie^b

Mai puțin frecvente: edem pulmonar^b

Mai puțin frecvente: detresă respiratorie^b

Rare: dispnee^a

SOC Infecții și infestări:

Frecvente: sepsis/soc septic^a

^a Se aplică în cazul sindromului hepatorenal de tip 1. Frecvențele sunt calculate pe baza datelor privind siguranța ale populației, cumulate din studiile clinice OT-0401, REVERSE și CONFIRM.

^b Se aplică în <alte indicații aprobate în afară de sindromul hepatorenal de tip 1>

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

Siguranța metodei de administrare

Conform rezultatelor unui studiu clinic multicentric, randomizat, controlat, administrarea terlipresinei sub formă de perfuzie continuă poate fi asociată cu rate mai mici de apariție a evenimentelor adverse grave, comparativ cu administrarea prin injecție în bolus (vezi pct. 4.2 și 5.1).

5.1 Proprietăți farmacodinamice

[Următorul text va fi inclus în această secțiune]

Eficacitate și siguranță clinică

Perfuzie i.v. continuă versus injecție în bolus în tratamentul sindromului hepatorenal de tip 1 la pacienții cu ciroză

Siguranța administrării terlipresinei sub formă de perfuzie continuă a fost comparată cu administrarea prin injecție în bolus în cadrul unui studiu deschis multicentric, randomizat, controlat. Au fost repartizați aleatoriu șaptezeci și opt de pacienți cu sindrom hepatorenal de tip 1, fiindu-le administrat acetat de terlipresină fie prin perfuzie cu administrare continuă în doza inițială de 2 mg/zi, fie prin injecție în bolus în doza inițială de 0,5 mg la fiecare 4 ore. În cazul lipsei unui răspuns, doza a fost crescută progresiv până la o doză finală de 12 mg/zi în ambele grupuri. În ambele grupuri a fost administrată concomitent albumină în aceeași doză. Obiectivul principal a fost definit ca fiind prevalența evenimentelor adverse (EA) legate de tratament între cele două grupuri. Atât rata totală a reacțiilor adverse legate de tratament, cât și a reacțiilor adverse grave asociate tratamentului au fost mai mici în grupul cărui i s-a administrat perfuzie continuă decât în cazul grupului cu administrare prin injecție în bolus (toate EA legate de tratament: 12/34 pacienți (35%) față de 23/37 pacienți (62%), p<0,025. EA grave legate de tratament: 7/34

pacienti (21%) față de 16/37 pacienti (43%), p<0,05). Din punct de vedere statistic, rata de răspuns la terlipresină nu a fost diferită semnificativ între grupul cu perfuzie continuă și cel cu injecție în bolus (76% față de 65%). Probabilitatea de supraviețuire fără transplant la 90 de zile nu a fost semnificativ diferită între grupul cu perfuzie continuă și cel cu administrare prin injecție în bolus (53% față de 69%).

Prospect

2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X

Atenționări și precauții

[Următorul text va fi inclus în această secțiune]

<NUMELE PRODUSULUI> poate crește riscul de a dezvolta insuficiență respiratorie care vă poate pune viața în pericol. Dacă aveți dificultăți de respirație sau prezentați simptome ale supraîncărcării cu lichide, înainte de administrarea <NUMELE PRODUSULUI> sau în timpul tratamentului, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți tratat pentru o afecțiune avansată a rinichilor și ficatului (sindrom hepatorenal de tip 1), medicul dumneavoastră trebuie să se asigure că în timpul tratamentului vă sunt monitorizate funcția inimii, echilibrul hidric și electrolitic. Este necesară o atenție deosebită în cazul în care aveți antecedente de boală a inimii sau plămânilor, deoarece <NUMELE PRODUSULUI> poate induce ischemie la nivelul inimii (scăderea cantității de flux sanguin către inimă) și insuficiență respiratorie (dificultăți severe de respirație). Tratamentul cu <NUMELE PRODUSULUI> trebuie evitat dacă aveți insuficiență a ficatului cu insuficiență multiplă de organ și/sau insuficiență a rinichilor cu valori foarte mari de creatinină (un produs rezidual) în sânge, deoarece crește riscul de apariție a unor rezultate adverse.

Dacă sunteți tratat pentru o afecțiune avansată a rinichilor și ficatului, <NUMELE PRODUSULUI> vă poate crește riscul de a dezvolta sepsis (bacterii în sânge și răspunsul extrem al organismului la o infecție) și șoc septic (o afecțiune gravă care apare atunci când o infecție majoră duce la scăderea tensiunii arteriale și cauzează un flux sanguin scăzut). Medicul dumneavoastră va lua măsuri de precauție suplimentare în cazul în care sunteți în această situație.

3. Cum să <luați> <utilizați> X

[A se adăuga următorul text, după caz]

<X> este [injecțat] **sau administrat prin perfuzie** intravenos.

Sindrom hepatorenal de tip 1

De asemenea, <NUMELE PRODUSULUI> vi se poate administra și prin picurare (perfuzie continuă), de obicei într-o doză inițială de 2 mg acetat de terlipresină pe zi, ce poate fi crescută treptat până la maximum 12 mg acetat de terlipresină pe zi.

4. Reacții adverse posibile

[A se adăuga următorul text, după caz]

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății:

- Dacă prezentați dificultăți de respirație sau înrăutățirea capacității respiratorii (semne sau simptome ale insuficienței respiratorii). Această reacție adversă este foarte frecventă dacă sunteți tratat pentru sindromul hepatorenal de tip 1 - poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane.

- Dacă prezentați semnele sau simptomele unei infecții în sânge (sepsis/soc septic), care pot include febră și frisoane sau temperatură corporală foarte scăzută, piele palidă și/sau albăstruie, dificultăți severe de respirație, urinare mai puțin frecventă, bătăi rapide ale inimii, greață și vărsături, diaree, oboseală și slăbiciune și senzație de amețală. Această reacție adversă este frecventă dacă sunteți tratat pentru sindromul hepatorenal de tip 1 - poate afecta până la 1 din 10 persoane.

Alte reacții adverse care pot apărea cu frecvențe diferite în funcție de boala de care suferiți.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

**Dacă aveți sindrom hepatorenal de tip 1:
Dificultăți de respirație (dispnee)**

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

**Dacă aveți sindrom hepatorenal de tip 1:
Lichid în plămâni (edem pulmonar)
Dificultăți de respirație (detresă respiratorie)**

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

**Dacă aveți <alte afecțiuni în conformitate cu indicațiile aprobate în afară de sindromul hepatorenal de tip 1>:
Lichid în plămâni (edem pulmonar)
Dificultăți de respirație (detresă respiratorie)**

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

**Dacă aveți <alte afecțiuni în conformitate cu indicațiile aprobate în afară de sindromul hepatorenal de tip 1>:
Dificultăți de respirație (dispnee)**