

Anexo III

Modificaciones de las secciones relevantes de la Información de Producto

Nota:

Estas modificaciones de las secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto son el resultado de un procedimiento de arbitraje.

La información de producto se debe actualizar posteriormente por las autoridades competentes de los Estados Miembros, en colaboración con el Estado Miembro de Referencia, según proceda, de conformidad con los procedimientos establecidos en el capítulo 4 del título III de la Directiva 2001/83/CE.

Modificaciones de las secciones relevantes de la Información de Producto

Para todos los productos del anexo I, se modificará la información de producto existente (inserción, sustitución o supresión del texto, según proceda) para reflejar la redacción acordada que se indica a continuación:

Ficha Técnica

4.2 Posología y forma de administración

[Se debe añadir el siguiente texto, según proceda]

Forma de Administración

Como alternativa a la inyección en bolo, terlipresina se puede administrar como una perfusión intravenosa (IV) continua con una dosis inicial de 2 mg de acetato de terlipresina/24 horas y se puede aumentar hasta un máximo de 12 mg de acetato de terlipresina/24 horas. La administración de terlipresina en perfusión intravenosa continua se puede asociar con menores tasas de reacciones adversas graves que con la administración intravenosa en bolo (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Síndrome hepatorenal tipo 1

Insuficiencia renal

La terlipresina se debe evitar en pacientes con disfunción renal avanzada, es decir, creatinina sérica basal $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Se debe evitar el uso de terlipresina en pacientes con enfermedad hepática grave definida como Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica (IHAC) de grado 3 y/o una puntuación del Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) ≥ 39 , a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos (ver sección 4.4).

Forma de Administración

Síndrome hepatorenal tipo 1: (...) o perfusión intravenosa

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

[Se debe añadir el siguiente texto, según proceda]

Monitorización durante el tratamiento

Durante el tratamiento, es necesario monitorizar regularmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, los niveles séricos de sodio y potasio, así como el equilibrio de líquidos. Se requiere un cuidado especial en el manejo de pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares, ya que la terlipresina puede inducir isquemia y congestión vascular pulmonar.

Síndrome hepatorenal tipo 1

Insuficiencia renal

Se debe evitar el uso de terlipresina en pacientes con disfunción renal avanzada, es decir, con creatinina sérica basal $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dl), cuando se trate con terlipresina para el síndrome hepatorenal tipo 1, a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos. En los ensayos clínicos se ha observado una eficacia reducida en la reversión del síndrome hepatorenal, un mayor riesgo de reacciones adversas y un aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Se debe evitar el uso de terlipresina en pacientes con enfermedad hepática grave definida como Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica (IHAC) de grado 3 y/o una puntuación del Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) ≥ 39 , cuando sean tratados con terlipresina para el síndrome hepatorenal tipo 1, a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos. En los ensayos clínicos se ha observado una menor eficacia en la reversión del síndrome hepatorenal, un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria y un aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes (ver sección 4.2).

Eventos respiratorios

Se han notificado casos mortales de insuficiencia respiratoria, incluida la insuficiencia respiratoria debida a la sobrecarga de líquidos, en pacientes tratados con terlipresina para el síndrome hepatorenal tipo 1.

Los pacientes que presenten una nueva aparición de dificultades respiratorias o un empeoramiento de la enfermedad respiratoria se deben estabilizar antes de recibir su primera dosis de terlipresina.

Se debe tener precaución cuando se administre terlipresina junto con albúmina humana como parte del tratamiento estándar del síndrome hepatorenal tipo 1. En caso de signos o síntomas de insuficiencia respiratoria o sobrecarga de líquidos, se debe considerar la reducción de la dosis de albúmina humana. Si los síntomas respiratorios son graves o no se resuelven, se debe interrumpir el tratamiento con terlipresina.

Sepsis/shock séptico

Se han notificado casos de sepsis/shock séptico, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con terlipresina para el síndrome hepatorenal tipo 1. Los pacientes se deben monitorizar diariamente para detectar cualquier signo o síntoma que sugiera una infección.

4.8 Reacciones adversas

[Se debe añadir el siguiente texto, según proceda]

Hay reacciones adversas que aparecen dos veces en la tabla, ya que las frecuencias estimadas difieren entre las indicaciones.

[Se debe añadir el siguiente texto, según proceda:]

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: Insuficiencia respiratoria^a

Muy frecuentes: Disnea^a

Frecuentes: Edema pulmonar^a

Frecuentes: Dificultad respiratoria^a

Poco frecuentes: Insuficiencia respiratoria^b

Poco frecuentes: Edema pulmonar^b

Poco frecuentes: Dificultad respiratoria^b

Raros: Disnea^b

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: Sepsis/shock séptico^a

^a Aplicable al síndrome hepatorenal tipo 1. Las frecuencias se calculan a partir de la población de seguridad agrupada en los ensayos clínicos OT-0401, REVERSE y CONFIRM

^b Aplicable a <otras indicaciones autorizadas diferentes al síndrome hepatorenal tipo 1>

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Seguridad relacionada con el método de administración

En base a los resultados de un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado, la administración de terlipresina en perfusión intravenosa continua puede estar asociada a una menor tasa de reacciones adversas graves que la administración en bolo intravenoso (ver sección 4.2 y 5.1).

5.1 Propiedades farmacodinámicas

[Se debe añadir el siguiente texto, según proceda]

Eficacia clínica y seguridad

Perfusión intravenosa continua frente a bolos intravenosos en el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1 en pacientes con cirrosis

La seguridad de la perfusión intravenosa continua de terlipresina se ha comparado con la de los bolos intravenosos en un ensayo abierto, controlado, aleatorizado y multicéntrico. Setenta y ocho pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 fueron asignados aleatoriamente a una perfusión intravenosa continua de terlipresina acetato a dosis inicial de 2 mg/día o a bolos intravenosos de terlipresina acetato a dosis inicial de 0,5 mg cada 4 horas. En caso de no respuesta, la dosis se fue aumentando progresivamente hasta una dosis final de 12 mg/día en ambos grupos. La albúmina se administró a la misma dosis en ambos grupos. El objetivo primario se definió como la prevalencia de reacciones adversas (RA) relacionadas con el tratamiento entre los dos grupos. Tanto la tasa total de RA relacionadas con el tratamiento como las RA graves relacionadas con el tratamiento fueron menores en el grupo de perfusión continua que en el grupo de bolos (todas las RA relacionadas con el tratamiento: 12/34 pacientes (35%) frente a 23/37 pacientes (62%), $p < 0,025$. EA graves relacionados con el tratamiento: 7/34 pacientes (21%) frente a 16/37 pacientes (43%); $p < 0,05$). La tasa de respuesta a la terlipresina no fue significativamente diferente desde el punto de vista estadístico entre los grupos de perfusión continua y de bolos (76% frente a 65%). La probabilidad de supervivencia sin trasplante a los 90 días no fue significativamente diferente entre el grupo de perfusión continua y el de bolos (53% frente a 69%).

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar x

Advertencias y precauciones:

[Se debe añadir el siguiente texto, según proceda]

<Nombre del producto> puede aumentar el riesgo de desarrollar una insuficiencia respiratoria que puede ser mortal. Si experimenta dificultad respiratoria, o síntomas de sobrecarga de líquidos, antes o durante el tratamiento con <nombre del producto> informe a su médico inmediatamente.

Si recibe tratamiento para una enfermedad hepática y renal muy grave (síndrome hepatorenal tipo 1), su médico se debe asegurar de que se controle su función cardíaca y el equilibrio de líquidos y electrolitos durante el tratamiento. Se requiere un cuidado especial si tiene una enfermedad cardíaca o pulmonar previa, ya que <NOMBRE DEL PRODUCTO> puede inducir isquemia cardíaca (disminución de la cantidad de flujo sanguíneo al corazón) e insuficiencia respiratoria (dificultades respiratorias graves). El tratamiento con <NOMBRE DEL PRODUCTO> se debe evitar si tiene insuficiencia hepática con fallos orgánicos múltiples y/o insuficiencia renal con niveles muy altos de creatinina (un producto de desecho) en la sangre, ya que aumenta el riesgo de resultados adversos.

Si recibe tratamiento para una enfermedad hepática y renal muy grave, <NOMBRE DEL PRODUCTO> puede aumentar el riesgo de desarrollar sepsis (bacterias en la sangre y respuesta extrema del organismo a una infección) y shock séptico (una afección grave que se produce cuando una infección importante provoca una presión arterial baja y un flujo sanguíneo reducido). Su médico tomará precauciones adicionales en su caso.

3. Cómo usar X

[Se debe añadir el siguiente texto, según proceda]

<X> es inyectado **o perfundido** por vía intravenosa.

Síndrome hepatorenal tipo 1

También se le puede administrar <NOMBRE DEL PRODUCTO> en forma de goteo (perfusión intravenosa continua) comenzando normalmente con 2 mg de acetato de terlipresina al día y aumentando de forma escalonada hasta un máximo de 12 mg de acetato de terlipresina al día.

4. Posibles efectos adversos

[Se debe añadir el siguiente texto, según proceda]

Informe inmediatamente a su médico o a otro profesional sanitario:

- Si desarrolla dificultades respiratorias o experimenta un empeoramiento de la capacidad respiratoria (signos o síntomas de insuficiencia respiratoria). Este efecto adverso es muy frecuente si está en tratamiento por el síndrome hepatorenal tipo 1 - pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Si desarrolla signos o síntomas de infección en la sangre (sepsis/shock séptico), que pueden incluir fiebre y escalofríos o temperatura corporal muy baja, piel pálida y/o azulada, disnea grave, orinar menos de lo habitual, latidos cardíacos rápidos, náuseas y vómitos, diarrea, fatiga y debilidad, y sensación de mareo. Este efecto adverso es frecuente si está en tratamiento por el síndrome hepatorenal de tipo 1: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas.

Otros efectos adversos que pueden aparecer con distinta frecuencia según la enfermedad que se padezca.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 cada 10 personas

Si tiene el síndrome hepatorenal tipo 1:

Dificultad para respirar (disnea)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

Si tiene el síndrome hepatorenal tipo 1:

Líquido en los pulmones (edema pulmonar)

Dificultades para respirar (dificultad respiratoria)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

Si tiene <enfermedades relacionadas con las otras indicaciones aprobadas aparte del síndrome hepatorenal tipo 1>:

Líquido en los pulmones (edema pulmonar)

Dificultades para respirar (dificultad respiratoria)

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

Si tiene <enfermedades relacionadas con otras indicaciones autorizadas aparte del síndrome hepatorenal tipo 1>:

Dificultad para respirar (disnea)