

Annexe III

Modifications des sections pertinentes des informations sur le produit

Note :

Ces modifications des rubriques concernées du Résumé des Caractéristiques du Produit et de la notice résultent de la procédure de saisine.

Les informations sur le produit peuvent être ultérieurement mises à jour par les autorités compétentes de l'État membre, en liaison avec l'État membre de référence, le cas échéant, conformément aux procédures prévues au chapitre 4 du titre III de la directive 2001/83/CE.

Modifications des sections pertinentes des informations sur le produit

Pour tous les produits de l'annexe I, les informations existantes sur le produit doivent être modifiées (insertion, remplacement ou suppression du texte, selon le cas) pour refléter la formulation convenue, comme indiqué ci-dessous :

Résumé des caractéristiques du produit

4.2. Posologie et mode d'administration

[Le libellé suivant doit être ajouté, le cas échéant]

Mode d'administration :

Comme alternative à l'injection en bolus, la terlipressine peut être administrée en perfusion intraveineuse (IV) continue avec une dose initiale de 2 mg d'acétate de terlipressine/24 heures et augmentée jusqu'à un maximum de 12 mg d'acétate de terlipressine/24 heures. L'administration de terlipressine en perfusion IV continue peut-être associée à des fréquences d'effets indésirables sévères plus faibles qu'avec l'administration par bolus IV (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Syndrome hépatorénal de type 1

Insuffisance rénale

La terlipressine doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale avancée, c'est-à-dire une créatininémie initiale $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), sauf si le bénéfice est jugé supérieur aux risques (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

La terlipressine doit être évitée chez les patients atteints d'une maladie hépatique sévère définie comme une décompensation aigüe sur cirrhose (ACLF) de grade 3 et/ou un score MELD (Model for End-stage Liver Disease / Modèle pour hépatite avancée) ≥ 39 , sauf si le bénéfice est jugé supérieur aux risques (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Syndrome hépatorénal de type 1 : (...) ou perfusion IV

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[Cette formulation suivante doit être reflétée dans cette section]

Surveillance pendant le traitement

Pendant le traitement, une surveillance régulière de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la saturation en oxygène, des taux sériques de sodium et de potassium, ainsi que de l'équilibre liquidien est nécessaire. Une attention particulière est requise dans la prise en charge des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou pulmonaires car la terlipressine peut induire une ischémie et une congestion vasculaire pulmonaire.

Syndrome hépatorénal de type 1

Insuffisance rénale

La terlipressine doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale avancée, c'est-à-dire une créatinine sérique initiale $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), lorsqu'ils sont traités par la terlipressine pour le syndrome hépatorénel de type 1, sauf si le bénéfice est jugé supérieur aux risques. Une efficacité réduite dans la réversion du syndrome hépatorénel, un risque accru d'effets indésirables et une augmentation de la mortalité dans ce groupe de patients ont été observés dans les essais cliniques (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La terlipressine doit être évitée chez les patients atteints d'une maladie hépatique sévère définie comme une décompensation aigüe sur cirrhose (ACLF ou Acute on Chronic Liver Failure)) de grade 3 et/ou un score MELD (Model for End-stage Liver Disease) ≥ 39 , lorsqu'ils sont traités par la terlipressine pour un syndrome hépatorénel de type 1, sauf si le bénéfice est jugé supérieur aux risques. Une efficacité réduite dans la réversion du syndrome hépatorénel, un risque accru d'insuffisance respiratoire et une augmentation de la mortalité dans ce groupe de patients ont été observés dans les essais cliniques (voir rubrique 4.2).

Événements respiratoires

Des cas mortels d'insuffisance respiratoire, y compris une insuffisance respiratoire due à une surcharge liquidienne, ont été rapportés chez des patients traités par la terlipressine pour un syndrome hépatorénel de type 1.

Les patients présentant une nouvelle apparition de troubles respiratoires ou une aggravation d'une maladie respiratoire doivent être stabilisés avant de recevoir leur première dose de terlipressine.

La prudence s'impose lorsque la terlipressine est administrée avec de l'albumine humaine dans le cadre du traitement standard du syndrome hépatorénel de type 1. En cas de signes ou de symptômes d'insuffisance respiratoire ou de surcharge liquidienne, une réduction de la dose d'albumine humaine doit être envisagée. Si les symptômes respiratoires sont sévères ou ne disparaissent pas, le traitement par la terlipressine doit être interrompu.

Sepsis / choc septique

Des cas de sepsis / choc septique, y compris des cas mortels, ont été rapportés chez des patients traités par la terlipressine pour un syndrome hépatorénel de type 1. Les patients doivent être surveillés quotidiennement afin de détecter tout signe ou symptôme suggérant une infection.

4.8. Effets indésirables

[Cette formulation suivante doit être reflétée dans cette section]

Certains effets indésirables apparaissent deux fois dans le tableau, car les fréquences estimées diffèrent selon les indications.

[Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés ou modifiés comme suit :]

SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très fréquent : Insuffisance respiratoire^a

Très fréquent : Dyspnée^a

Fréquent : œdème pulmonaire^a

Fréquent : Détresse respiratoire^a

Peu fréquent : Insuffisance respiratoire^b

Peu fréquent : Oedème pulmonaire^b

Peu fréquent : Détresse respiratoire^b

Rare : Dyspnée^b

SOC Infections et infestations :

Fréquent : Sepsis/choc septique^a

^a Applicable au syndrome hépatorénal de type 1. Les fréquences sont calculées sur la base de la population de sécurité regroupée dans les essais cliniques OT-0401, REVERSE et CONFIRM.

^b Applicable à <autres indications approuvées en dehors du syndrome hépatorénal de type 1>

Description des effets indésirables sélectionnés :

Sécurité liée au mode d'administration

D'après les résultats d'un essai multicentrique contrôlé randomisé dédiée l'administration de terlipressine en perfusion IV continue peut-être associée à des fréquences plus faibles d'effets indésirables sévères qu'avec l'administration en bolus IV (voir rubriques 4.2 et 5.1).

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[Cette formulation suivante doit être reflétée dans cette section]

Efficacité et sécurité cliniques

Perfusion intraveineuse continue versus bolus intraveineux dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 chez les patients atteints de cirrhose

La sécurité d'une perfusion intraveineuse continue de terlipressine a été comparée à un bolus intraveineux dans un essai multicentrique contrôlé randomisé en ouvert. Soixante-dix-huit patients atteints du syndrome hépatorénal de type 1 ont été randomisés pour recevoir soit une perfusion intraveineuse continue d'acétate de terlipressine à la dose initiale de 2 mg/jour, soit des bolus intraveineux d'acétate de terlipressine à la dose initiale de 0,5 mg toutes les 4 heures. En cas de non-réponse, la dose a été progressivement augmentée jusqu'à une dose finale de 12 mg/jour dans les deux groupes. L'albumine a été administrée à la même dose dans les deux groupes. Le critère principal a été défini comme la fréquence des effets indésirables (EI) liés au traitement dans les deux groupes. Le taux total d'EI liés au traitement ainsi que les EI graves liés au traitement étaient plus faibles dans le groupe perfusion continue que dans le groupe bolus (tous les EI liés au traitement : 12/34 patients (35 %) vs 23/37 patients (62 %), p<0,025. EI sévères liés au traitement : 7/34 patients (21 %) vs 16/37 patients (43 %) ; p<0,05). Le taux de réponse à la terlipressine n'était pas statistiquement significativement différent entre les groupes perfusion continue et bolus (76 % vs 65 %). La probabilité de survie sans greffe à 90 jours n'était pas significativement différente entre le groupe perfusion continue et le groupe bolus (53 % vs 69 %).

Notice

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER> xxx ?

Avertissements et précautions

[Cette formulation suivante doit être reflétée dans cette section]

<NOM DU PRODUIT> peut augmenter votre risque de développer une insuffisance respiratoire pouvant mettre votre vie en danger. Si vous éprouvez des difficultés à respirer ou des symptômes de surcharge liquidienne, avant l'administration de <NOM DU PRODUIT> ou pendant le traitement, informez immédiatement votre médecin.

Si vous êtes traité pour une maladie hépatique et rénale très sévère (syndrome hépatorénal de type 1), votre médecin doit s'assurer que votre fonction cardiaque et votre équilibre liquidien et électrolytique sont surveillés pendant le traitement. Une attention particulière est requise si vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou pulmonaire car <NOM DU PRODUIT> peut induire une ischémie cardiaque (diminution de la quantité de flux sanguin vers le cœur) et une insuffisance respiratoire (difficultés respiratoires sévères). Le traitement par <NOM DU PRODUIT> doit être évité si vous souffrez d'insuffisance hépatique avec défaillances d'organes multiples et/ou d'insuffisance rénale avec des taux très élevés de créatinine (un déchet de l'organisme) dans le sang, car cela augmente le risque d'effets indésirables.

Si vous êtes traité pour une maladie hépatique et rénale très grave, <NOM DU PRODUIT> peut augmenter votre risque de développer une sepsis (bactéries dans le sang et réponse extrême de l'organisme à une infection) et un choc septique (une affection grave qui survient lorsqu'une infection majeure entraîne une pression artérielle basse et un faible débit sanguin). Votre médecin prendra des précautions supplémentaires si cela s'applique à vous.

3. COMMENT <PRENDRE> <UTILISER> xxx ?

[Le libellé suivant doit être ajouté, le cas échéant]

<X> est [injecté] **ou perfusé** par voie intraveineuse.

Syndrome hépatorénal de type 1

<NOM DU PRODUIT> peut également vous être administré sous forme de goutte-à-goutte (perfusion intraveineuse continue) en commençant généralement à 2 mg d'acétate de terlipressine par jour puis en augmentant progressivement jusqu'à un maximum de 12 mg d'acétate de terlipressine par jour.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

[Le libellé suivant doit être ajouté, le cas échéant]

Informez immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de la santé :

- Si vous avez des difficultés à respirer ou en cas d'aggravation de votre capacité respiratoire (signes ou symptômes d'insuffisance respiratoire). Cet effet indésirable est très fréquent si vous êtes traité pour un syndrome hépatorénal de type 1 - peut affecter plus de 1 personne sur 10.

- Si vous avez des signes ou des symptômes d'infection du sang (sepsis / choc septique), qui peuvent inclure de la fièvre et des frissons ou une température corporelle très basse, une peau pâle et/ou bleutée, un essoufflement sévère, des mictions moins fréquentes, des battements cardiaques rapides, des nausées et vomissements, diarrhée, fatigue et faiblesse, et sensation de vertige. Cet effet indésirable est fréquent si vous êtes traité pour un syndrome hépatorénal de type 1 - peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10.

D'autres effets secondaires peuvent survenir à des fréquences différentes selon la maladie dont vous souffrez.

Très fréquent : peut affecter plus de 1 personne sur 10

**Si vous avez un syndrome hépatorénal de type 1 :
Essoufflement (dyspnée)**

Fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

**Si vous avez un syndrome hépatorénal de type 1 :
Liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
Difficultés à respirer (détresse respiratoire)**

Peu fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

**Si vous avez < des maladies relatives aux autres indications approuvées en dehors du
syndrome hépatorénal de type 1 > :
Liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
Difficultés à respirer (détresse respiratoire)**

Rare : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

**Si vous avez < des maladies relatives aux autres indications approuvées en dehors du
syndrome hépatorénal de type 1 > :
Essoufflement (dyspnée)**