

Allegato III

Modifiche alle pertinenti sezioni delle Informazioni sul Prodotto

Nota:

Queste modifiche alle pertinenti sezioni del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono il risultato della procedura di referral.

Le informazioni sul prodotto potrebbero in seguito essere aggiornate da parte delle autorità competenti degli stati membri, in accordo con lo stato membro di riferimento, se del caso, secondo le procedure di cui al Titolo III, Capitolo 4, della Direttiva 2001/83/CE.

Modifiche alle pertinenti sezioni delle Informazioni sul Prodotto

Per tutti i prodotti elencati nell'Allegato I, le informazioni sul prodotto approvate devono essere modificate (aggiunta, sostituzione o eliminazione del testo, a seconda dei casi) per riflettere le traduzioni concordate come riportato di seguito:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione

[La seguente dicitura deve essere aggiunta, come stabilito]

Modo di somministrazione

Come alternativa alla iniezione in bolo, la terlipressina può essere somministrata attraverso infusione endovenosa (EV) continua, con una dose iniziale di terlipressina acetato di 2 mg/24 ore e aumentata sino a un massimo di 12 mg/24 ore. La somministrazione di terlipressina attraverso infusione endovenosa (EV) continua può essere associata a tassi più bassi di eventi avversi gravi, rispetto alla somministrazione endovenosa in bolo (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Sindrome epatorenale di tipo 1

Compromissione renale

La terlipressina deve essere evitata nei pazienti con disfunzioni renali avanzate, ad esempio, con livelli basali di creatinina $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL), a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

La terlipressina deve essere evitata nei pazienti con malattia epatica grave definita come insufficienza epatica cronica riacutizzata/*Acute-on-Chronic Liver Failure (IECR/ACLF)* di grado 3 e/o con modello per la valutazione di malattia epatica allo stadio terminale ≥ 39 , a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Sindrome epatorenale di tipo 1: (...) o infusione endovenosa

Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

[La seguente dicitura deve essere riportata in questa sezione]

Monitoraggio durante il trattamento

Durante il trattamento è richiesto un monitoraggio regolare di pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione d'ossigeno, livelli di sodio e potassio sierici, così come dell'equilibrio dei fluidi. Tenuto conto che la terlipressina può causare ischemia e

congestione vascolare polmonare, è richiesta particolare attenzione nella gestione dei pazienti con malattia cardiovascolare o polmonare

Sindrome epatorenale di tipo 1

Compromissione renale

L'uso di terlipressina deve essere evitato nei pazienti con disfunzione renale avanzata, cioè con livelli basali di creatinina sierica $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL), quando trattati con terlipressina per la sindrome epatorenale di tipo 1, a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi. In questo gruppo di pazienti, durante gli studi clinici sono stati osservati ridotta efficacia della reversione della sindrome epatorenale, aumento del rischio di eventi avversi e aumento della mortalità (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

L'uso di terlipressina deve essere evitato nei pazienti con grave malattia epatica definita come insufficienza del fegato cronica riacutizzata /Acute on Chronic LiverFailure (IFCR/ACLF) di grado 3 e/o con modello per la valutazione di malattia epatica allo stadio terminale ≥ 39 , quando trattati con terlipressina per la sindrome epatorenale di tipo 1, a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi. Durante gli studi clinici, in questo gruppo di pazienti sono stati osservati ridotta efficacia della reversione della sindrome epatorenale, aumento del rischio di insufficienza respiratoria e aumento della mortalità (vedere paragrafo 4.2).

Eventi respiratori

In pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1, trattati con terlipressina, sono stati segnalati casi fatali di insufficienza respiratoria, inclusa l'insufficienza respiratoria causata da sovraccarico di liquidi.

I pazienti con una nuova insorgenza di difficoltà nella respirazione o un peggioramento della malattia respiratoria, devono essere stabilizzati prima di ricevere la prima dose di terlipressina.

Si deve prestare attenzione quando la terlipressina è co-somministrata con l'albumina umana come parte della cura standard della sindrome epatorenale di tipo 1. In caso di segni o sintomi di insufficienza respiratoria o sovraccarico di liquidi, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose di albumina umana. Se i sintomi respiratori sono gravi o permangono, il trattamento con terlipressina deve essere interrotto.

Sepsi/Shock settico

In pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1, trattati con terlipressina,, sono stati segnalati casi di sepsi/shock settico, inclusi casi fatali,. I pazienti devono essere monitorati quotidianamente per rilevare eventuali segni o sintomi indicativi di un'infezione.

Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati

[La seguente informazione deve essere riportata in questa sezione]

Ci sono reazioni avverse che compaiono due volte nella tabella, poiché le differenze stimate differiscono tra le indicazioni.

[La/le seguente(i) reazione (i) avversa(e) devono essere aggiunte o modificate come segue]

SOC Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Molto comune: Insufficienza respiratoria^a

Molto Comune: Dispnea^a

Comune: Edema Polmonare^a

Comune: Distress respiratorio^a

Non comune: Insufficienza respiratoria^b

Non comune: Edema Polmonare^b

Non comune: Distress respiratorio^b

Raro: Dispnea ^b

SOC Infezioni e infestazioni

Molto Comune: Sepsi/shock settico

^aPer il trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1.

Le frequenze sono calcolate sulla base dei dati aggregati di sicurezza di popolazione negli studi clinici OT-0401, REVERSE e CONFIRM.

^bPer il trattamento di tutte le altre indicazioni approvate ad esclusione della sindrome epatorenale di tipo 1.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate:

Sicurezza correlata al metodo di somministrazione

Sulla base dei risultati ottenuti da uno specifico studio clinico multicentrico controllato e randomizzato, la somministrazione di terlipressina per infusione continua endovenosa può essere associata a più bassi tassi di eventi avversi gravi rispetto alla somministrazione in bolo endovenoso (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

5.1 Proprietà farmacodinamiche

[La seguente informazione deve essere riportata in questa sezione]

Efficacia clinica e sicurezza

Nei pazienti cirrotici, infusione continua endovenosa vs bolo endovenoso, nel trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1.

In uno studio multicentrico, controllato, randomizzato, in aperto, è stata comparata la sicurezza della somministrazione per infusione continua endovenosa di terlipressina, con la sua somministrazione in bolo. Settantotto pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1 sono stati assegnati in modo causale o alla somministrazione attraverso infusione endovenosa continua di terlipressina acetato, con dose iniziale di

2mg/giorno o alla somministrazione endovenosa in bolo di terlipressina acetato, con dose iniziale di 0,5 mg ogni 4 ore. In caso di assenza di risposta, la dose è stata progressivamente aumentata fino alla dose finale di 12 mg/giorno, in entrambi i gruppi. La stessa dose di albumina è stata somministrata ad entrambi i gruppi. L'obiettivo primario (*primary endpoint*) è stato definito come la prevalenza di eventi avversi (EA) correlati al trattamento nei due gruppi. Sia il tasso totale di eventi avversi che di eventi avversi gravi, correlati al trattamento, sono risultati inferiori nel gruppo trattato con infusione continua rispetto al gruppo trattato con bolo (tutti gli eventi avversi correlati al trattamento: 12/34 pazienti (35%) vs 23/37 pazienti (62%), $p < 0,025$. Eventi avversi gravi correlati al trattamento: 7/34 pazienti (21%) vs 16/37 pazienti (43%); $p < 0,05$). Il tasso di risposta alla terlipressina non è risultato statisticamente e significativamente diverso tra il gruppo trattato con infusione continua e il gruppo trattato con bolo (76% vs 65%). In assenza di trapianto, la probabilità di sopravvivenza a 90 giorni non è risultata significativamente diversa tra il gruppo trattato con infusione continua e il gruppo trattato con bolo (53% vs 69%).

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrata Glipressina

Avvertenze e precauzioni

[La seguente informazione deve essere riportata in questa sezione, se del caso]

Glipressina può aumentare il rischio di sviluppare insufficienza respiratoria che può essere rischiosa per la vita. Prima di prendere Glipressina o durante il trattamento, in caso di difficoltà respiratorie o sintomi da sovraccarico di liquidi, informi immediatamente il medico.

Se lei è in trattamento per malattia epatica e renale molto grave (sindrome epatorenale di tipo 1), il suo medico deve assicurarsi che la funzione cardiaca e l'equilibrio elettrolitico e dei fluidi vengano monitorati durante il trattamento. In caso lei abbia precedenti malattie cardiache o polmonari, deve prestare particolare attenzione poiché Glipressina può causare ischemia cardiaca (riduzione della quantità di flusso sanguigno al cuore) e insufficienza respiratoria (gravi difficoltà nella respirazione). Il trattamento con Glipressina deve essere evitato se lei soffre di insufficienza epatica con insufficienza multiorgano e/o insufficienza renale con alti livelli di creatinina (prodotto di scarto) nel sangue, poiché tutto ciò aumenta il rischio di eventi avversi.

Se lei è in trattamento per malattie epatiche e renali, Glipressina può aumentare il rischio di sviluppare sepsi (batteri nel sangue e una risposta estrema dell'organismo a un'infezione) e shock settico (una grave condizione che si verifica quando una grave infezione provoca un abbassamento della pressione e del flusso sanguigno). Il medico prenderà maggiori precauzioni se ciò dovesse riguardarla.

3. Come prendere Glipressina

[La seguente informazione deve essere aggiunta in questa sezione, come appropriato]

Glipressina viene somministrata per [iniezione] o **infusione** endovenosa

Sindrome epatorenale di tipo 1

Glipressina le può essere somministrata anche con la flebo (infusione continua endovenosa), iniziando, solitamente, con 2 mg di terlipressina acetato al giorno e aumentando in modo graduale la dose fino a un massimo di 12 mg di terlipressina acetato al giorno.

4. Possibili effetti indesiderati

[La seguente informazione deve essere aggiunta in questa sezione, come appropriato]

Informi immediatamente il suo medico o un operatore sanitario:

- **se sviluppa difficoltà nella respirazione o manifesta un peggioramento nella capacità respiratoria (segni o sintomi di insufficienza respiratoria). Questo è un effetto indesiderato molto comune se lei è in trattamento per la sindrome epatorenale di tipo 1 – può manifestarsi in più di 1 persona su 10;**
- **se sviluppa segni o sintomi di un'infezione del sangue (sepsi/shock settico) che possono includere febbre e brividi o temperatura corporea molto bassa, pallore e/o pelle bluastra, grave affanno, ridotta frequenza urinaria, battito cardiaco accelerato, nausea e vomito, diarrea, stanchezza e debolezza, e capogiri. Questo è un effetto indesiderato comune se è in trattamento per la sindrome epatorenale di tipo 1- può manifestarsi fino a 1 persona su 10.**

Altri effetti indesiderati possono manifestarsi con diverse frequenze a seconda della malattia di cui soffre.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

Se soffre di sindrome epatorenale di tipo 1:

- **REspiro affannoso (dispnea)**

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

Se soffre di sindrome epatorenale di tipo 1:

- **polmonare)** **Liquido nei polmoni (edema**
- **(sofferenza respiratoria)** **Respirazione difficoltosa**

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

Se soffre di malattie relative alle altre indicazioni approvate per Glipressina oltre alla sindrome epatorenale di tipo 1:

- **Liquido nei polmoni (edema polmonare)**
- **Respirazione difficoltosa (sofferenza respiratoria)**

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1000)

Se soffre di malattie relative alle altre indicazioni approvate per Glipressina oltre alla sindrome epatorenale di tipo 1:

- **Respiro affannoso (dispnea)**