

### **Priloga III**

#### **Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu**

*Opomba:*

Te spremembe zadevnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo so rezultat napotitvenega postopka.

Informacije o zdravilu lahko pristojni organi države članice v sodelovanju z referenčno državo članico naknadno dopolnijo, kot je primerno, v skladu s postopki iz poglavja 4 naslova III Direktive 2001/83/ES.

## **Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu**

*Za vsa zdravila v Prilogi I je treba obstoječe informacije o zdravilu spremeniti (vstaviti, zamenjati ali izbrisati besedilo, kot je ustrezno), tako da bodo odražale odobreno besedilo, ki je navedeno spodaj:*

### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

*[Dodati je treba naslednje besedilo, kot je ustrezno.]*

##### Način uporabe

**Kot alternativa bolusni injekciji se lahko terlipresin daje kot neprekinjena intravenska (i.v.) infuzija z začetnim odmerkom 2 mg terlipresin acetata/24 ur in se poveča na največ 12 mg terlipresin acetata/24 ur. Dajanje terlipresina v obliki neprekinjene intravenske infuzije je lahko povezano z nižjim deležem hudih neželenih dogodkov kot pri dajanju intravenskega bolusa (glejte poglavje 5.1).**

##### Posebne populacije

#### **Hepatorenalni sindrom tipa 1**

##### **Okvara ledvic**

**Uporabi terlipresina se je treba izogibati pri bolnikih z napredujočo ledvično disfunkcijo, tj. izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), razen če se oceni, da koristi odtehtajo tveganja (glejte poglavje 4.4).**

##### **Okvara jeter**

**Uporabi terlipresina se je treba izogibati pri bolnikih s hudo boleznijo jeter, ki je opredeljena kot stopnja 3 akutnega poslabšanja kronične jetrne odpovedi (ACLF-acute-on-chronic liver failure) in/ali kot ocena po modelu za bolezen jeter v končni fazi (MELD-model for end-stage liver disease)  $\geq 39$ , razen če se oceni, da koristi odtehtajo tveganja (glejte poglavje 4.4).**

##### Način uporabe

#### **Hepatorenalni sindrom tipa 1: (...) ali intravensko infundiranje**

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

*[V tem poglavju mora biti izraženo naslednje besedilo.]*

##### **Spremljanje med zdravljenjem**

**Med zdravljenjem je potrebno redno spremljanje krvnega tlaka, srčnega utripa, nasičenosti s kisikom, ravni natrija in kalija v serumu ter ravnovesja tekočine. Posebna previdnost je potrebna pri obravnavanju bolnikov s srčno-žilno ali pljučno boleznijo, saj lahko terlipresin povzroči ishemijo in kongestijo pljučnih žil.**

#### **Hepatorenalni sindrom tipa 1**

##### **Okvara ledvic**

**Pri bolnikih z napredovalo ledvično disfunkcijo, tj. izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), se je treba izogibati uporabi terlipresina pri zdravljenju hepatorenalnega sindroma tipa 1, razen če se oceni, da koristi odtehtajo tveganja. V kliničnih preskušanjih so opazili zmanjšano učinkovitost pri odpravljanju hepatorenalnega sindroma, povečano tveganje za neželene dogodke in povečano umrljivost pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.2).**

#### **Okvara jeter**

**Uporabi terlipresina se je treba izogibati pri bolnikih s hudo boleznijo jeter, ki je opredeljena kot akutno poslabšanje kronične jetrne odpovedi (ACLF) stopnje 3 in/ali kot model za jetrno odpoved v končni fazi (MELD) ocene  $\geq 39$ , pri katerih se terlipresin uporablja za zdravljenje hepatorenalnega sindroma tipa 1, razen če se oceni, da koristi odtehtajo tveganja. V kliničnih preskušanjih so pri tej skupini bolnikov opazili zmanjšano učinkovitost pri odpravljanju hepatorenalnega sindroma, povečano tveganje za respiratorno odpoved in povečano umrljivost (glejte poglavje 4.2).**

#### **Respiratorni dogodki**

**Pri bolnikih, pri katerih se je za zdravljenje hepatorenalnega sindroma tipa 1 uporabljal terlipresin, so poročali o smrtnih primerih respiratorne odpovedi, vključno z respiratorno odpovedjo zaradi preobremenitve s tekočino.**

**Pred prejemom prvega odmerka terlipresina je treba bolnike z novim nastopom težav z dihanjem ali poslabšanja boleznih dihal stabilizirati.**

**Pri uporabi terlipresina skupaj s humanim albuminom je potrebna previdnost kot del standardne oskrbe za hepatorenalni sindrom tipa 1. V primeru znakov ali simptomov respiratorne odpovedi ali preobremenitve s tekočino je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka humanega albumina. Če so respiratorni simptomi hudi ali ne izginejo, je treba zdravljenje s terlipresinom prekiniti.**

#### **Sepsa/septični šok**

**Pri bolnikih, pri katerih se je za zdravljenje hepatorenalnega sindroma tipa 1 uporabljal terlipresin, so poročali o primerih sepse/septičnega šoka, vključno s smrtnimi primeri. Bolnike je treba dnevno spremljati glede kakršnih koli znakov ali simptomov, ki bi lahko kazali na okužbo.**

## **4.8 Neželeni učinki**

*[V tem poglavju mora biti izraženo naslednje besedilo.]*

**V preglednici so neželeni učinki, ki se pojavijo dvakrat, saj se ocenjene pogostnosti med indikacijami razlikujejo.**

*[Naslednji neželeni učinek(-e) je treba dodati ali popraviti na naslednji način:]*

Organski sistem Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

**Zelo pogosti: respiratorna odpoved<sup>a</sup>**

**Zelo pogosti: dispneja<sup>a</sup>**

**Skupni: pljučni edem<sup>a</sup>**

**Skupni: respiratorna stiska<sup>a</sup>**

Občasni: respiratorna odpoved<sup>b</sup> Občasni: pljučni edem<sup>b</sup> Občasni: respiratorna stiska<sup>b</sup>  
Redki: dispneja<sup>b</sup>

Organski sistem Infekcijske in parazitske bolezni:

### **Skupni: Sepsa/septični šok<sup>a</sup>**

**<sup>a</sup> Uporablja se za hepatorenalni sindrom tipa 1. Pogostnosti so izračunane na podlagi skupne populacije za varnost v kliničnih preskušanih OT-0401, REVERSE in CONFIRM.**

**<sup>b</sup> Velja za <druge odobrene indikacije, razen hepatorenalni sindrom tipa 1>**

Opis izbranih neželenih učinkov

### **Varnost, povezana z načinom uporabe**

**Na podlagi rezultatov namenskega randomiziranega kontroliranega multicentričnega preskušanja je lahko dajanje terlipresina v obliki neprekinjene intravenske infuzije povezano z nižjim deležem hudih neželenih dogodkov kot pri dajanju intravenskega bolusa (glejte poglavji 4.2 in 5.1).**

## **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

*[V tem poglavju mora biti izraženo naslednje besedilo.]*

Klinična učinkovitost in varnost

### **Neprekinjeno intravensko infundiranje v primerjavi z intravenskimi bolusi pri zdravljenju hepatorenalnega sindroma tipa 1 pri bolnikih s cirozo**

**Varnost neprekinjene intravenske infuzije terlipresina so v odprtem, randomiziranem, nadzorovanem, multicentričnem preskušanju primerjali z intravenskim bolusom. Oseminsedemdeset bolnikov s hepatorenalnim sindromom tipa 1 je bilo naključno razporejenih za neprekinjeno intravensko infundiranje terlipresin acetata z začetnim odmerkom 2 mg/dan ali intravenski bolus terlipresin acetata z začetnim odmerkom 0,5 mg vsake štiri ure. Če ni bilo odziva, se je odmerek v obeh skupinah postopoma povečeval do končnega odmerka 12 mg/dan. V obeh skupinah so dajali enak odmerek albumina. Primarni opazovani dogodek je bil opredeljen kot prevalenca neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem, med obema skupinama. Skupni delež neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem, in hudih neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem, je bil v skupini, ki je prejela neprekinjeno infundiranje, nižji kot v skupini, ki je prejela bolus (vsi z zdravljenjem povezani neželeni dogodki: 12/34 (35 %) bolnikov v primerjavi s 23/37 (62 %) bolnikov,  $p < 0,025$ . Z zdravljenjem povezani resni neželeni dogodki: 7/34 (21 %) bolnikov v primerjavi s 16/37 (43 %) bolnikov;  $p < 0,05$ ). Delež odziva na terlipresin med neprekinjenim infundiranjem in bolusno skupino ni bil statistično pomembno različen (76 % v primerjavi s 65 %). Verjetnost 90-dnevnega preživetja brez presaditve med skupino, ki je prejela neprekinjeno infundiranje, in bolusno skupino ni bila pomembno različna (53 % v primerjavi z 69 %).**

## Navodilo za uporabo

### 2. Kaj morate vedeti, preden <boste vzeli> <boste uporabili> zdravilo X

Opozorila in previdnostni ukrepi

[V tem poglavju mora biti izraženo naslednje besedilo.]

**Zdravilo <PRODUCT NAME> lahko poveča tveganje za pojav respiratorne odpovedi, ki je lahko smrtno nevarna. Če imate težave z dihanjem ali simptome preobremenitve s tekočino, o tem pred dajanjem zdravila <PRODUCT NAME> ali med zdravljenjem z njim takoj obvestite zdravnika.**

**Če se zdravite zaradi zelo hude bolezni jeter in ledvic (hepatorenalni sindrom tipa 1), mora vaš zdravnik zagotoviti, da se med zdravljenjem spremljata vaše delovanje srca ter ravnovesje tekočin in elektrolitov. Posebna previdnost je potrebna, če ste že imeli bolezen srca ali pljuč, saj lahko zdravilo <PRODUCT NAME> povzroči srčno ishemijo (zmanjšanje dotoka krvi v srce) in respiratorno odpoved (hude težave z dihanjem). Zdravljenju z zdravilom <PRODUCT NAME> se je treba izogibati, če imate jetrno odpoved z več odpovedi organov in/ali ledvično odpoved z zelo visokimi ravnmi kreatinina (odpadnega zdravila) v krvi, saj poveča tveganje za neželene izide.**

**Če se zdravite zaradi zelo hude jetrne ali ledvične bolezni, lahko zdravilo <PRODUCT NAME> poveča tveganje za razvoj sepse (vdor bakterij v kri in ekstremni odziv telesa na okužbo) in septičnega šoka (resne bolezni, ki se pojavi, kadar večja okužba povzroči nizek krvni tlak in nizek pretok krvi). Zdravnik bo upošteval dodatne previdnostne ukrepe, če bo to veljalo za vas.**

### 3. Kako <jemati> <uporabljati> zdravilo X

[Dodati je treba naslednje besedilo, kot je ustrezno.]

<X> se injicira [injicira] **ali infundira** intravensko.

#### **Hepatorenalni sindrom tipa 1**

**Zdravilo <PRODUCT NAME> boste morda prejeli tudi v obliki kapalne infuzije (neprekinjene intravenske infuzije), ki se navadno začne z odmerkom 2 mg terlipresin acetata na dan in se jo postopoma povečuje do največ 12 mg terlipresin acetata na dan.**

### 4. Možni neželeni učinki

[Dodati je treba naslednje besedilo, kot je ustrezno.]

**Takoj obvestite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca:**

**- Če se pri vas pojavijo težave z dihanjem ali poslabšanje dihalne sposobnosti (znaki ali simptomi respiratorne odpovedi). Ta neželeni učinek je zelo pogost, če se zdravite zaradi hepatorenalnega sindroma tipa 1 – pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov.**

**- Če se pojavijo znaki ali simptomi okužbe krvi (sepsa/septični šok), ki lahko vključujejo povišano telesno temperaturo in mrzlico ali zelo nizko telesno temperaturo, blede in/ali modrikasto kožo, hudo zasoplost, manj pogosto uriniranje kot običajno, hiter srčni utrip, siljenje na bruhanje in bruhanje, drisko, utrujenost in šibkost ter omotičnost. Ta neželeni učinek je pogost, če se zdravite zaradi hepatorenalnega sindroma tipa 1 – lahko se pojavi pri največ 1 od 10 oseb.**

**Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo z različno pogostnostjo, odvisno od bolezni, ki jo imate.**

*Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*

**Če imate hepatorenalni sindrom tipa 1:**

**kratka sapa (dispneja)**

*Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*

**Če imate hepatorenalni sindrom tipa 1:**

**tekočina v pljučih (pljučni edem)**

**težave z dihanjem (dihalna stiska)**

*Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

**Če imate < bolezni v primerjavi z drugimi odobrenimi indikacijami, razen hepatorenalni sindrom tipa 1>:**

**tekočina v pljučih** (pljučni edem)

**težave z dihanjem** (dihalna stiska)

*Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)*

**Če imate < bolezni v primerjavi z drugimi odobrenimi indikacijami, razen hepatorenalni sindrom tipa 1>:**

**kratka sapa (dispneja)**