

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

Obs!

Dessa ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén och bipacksedeln är resultatet av ett hänskjutningsförfarande.

Produktinformationen kan senare komma att uppdateras av de behöriga myndigheterna i varje medlemsstat, i tillämpliga fall i samarbete med referensmedlemsstaten, i enlighet med de förfaranden som fastställts i kapitel 4 avdelning III i direktiv 2001/83/EG.

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

Den befintliga produktinformationen ska ändras för alla produkter i bilaga I (tillägg, ersättning eller strykning av text, enligt vad som är tillämpligt) för att återspegla den överenskomna ordalydelse som anges nedan:

Produktresumé

4.2 Dosering och administreringsätt

[Följande ordalydelse ska läggas till i tillämpliga fall]

Administreringsätt

Som ett alternativ till bolusinjektion kan terlipressin administreras som kontinuerlig intravenös (i.v.) infusion med en startdos på 2 mg terlipressinacetat per dygn och ökas till högst 12 mg terlipressinacetat per dygn. Administrering av terlipressin som kontinuerlig intravenös infusion kan leda till lägre frekvens allvarliga biverkningar än administrering som intravenös bolus (se avsnitt 5.1).

Särskilda populationer

Hepatorenalt syndrom typ 1

Nedsatt njurfunktion

Terlipressin ska undvikas till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, dvs. serumkreatinin vid baslinjen på $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), om inte nyttan bedöms överväga riskerna (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Terlipressin ska undvikas till patienter med svår leversjukdom, definierat som ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure, eller akut-på-kronisk leversvikt) grad 3 och/eller MELD-poäng (Model for End-Stage Liver Disease) på ≥ 39 , om inte nyttan bedöms överväga riskerna (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Hepatorenalt syndrom typ 1: (...) eller intravenös infusion

4.4 Varningar och försiktighet

[Följande ordalydelse ska läggas till i detta avsnitt]

Övervakning under behandling

Under behandlingen krävs regelbunden övervakning av blodtryck, hjärtfrekvens, syremättnad, natrium- och kaliumnivåer i serum samt vätskebalans. Särskild försiktighet krävs vid behandling av patienter med kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom eftersom terlipressin kan inducera ischemi och vaskulär staslunga.

Hepatorenalt syndrom typ 1

Nedsatt njurfunktion

Terlipressin ska undvikas till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, dvs. serumkreatinin vid baslinjen på $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) i de fall de behandlas med terlipressin för hepatorenalt syndrom typ 1, såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna. I kliniska prövningar har minskad effekt för reversering av hepatorenalt syndrom, ökad risk för biverkningar och ökad mortalitet observerats i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Terlipressin ska undvikas till patienter med svår leversjukdom, definierat som ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure, eller akut-på-kronisk leversvikt) grad 3 och/eller MELD-poäng (Model for End-Stage Liver Disease) på ≥ 39 , i de fall de behandlas med terlipressin för hepatorenalt syndrom typ 1, såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna. I kliniska prövningar har minskad effekt för reversering av hepatorenalt syndrom, ökad risk för andningssvikt och ökad mortalitet observerats i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Händelser som rör andningsorganen

Fall av andningssvikt med dödlig utgång, inklusive andningssvikt på grund av övervätskning, har rapporterats hos patienter som behandlats med terlipressin för hepatorenalt syndrom typ 1.

Patienter med nyligen debuterade andningsproblem eller förvärrad luftvägssjukdom ska stabiliseras innan de får sin första dos terlipressin.

Försiktighet ska iakttas när terlipressin administreras tillsammans med humant albumin ingående i standardbehandlingen av hepatorenalt syndrom typ 1. Vid tecken eller symtom på andningssvikt eller övervätskning ska minskning av dosen humant albumin övervägas. Om andningssymtomen är allvarliga eller inte går tillbaka ska behandlingen med terlipressin sättas ut.

Sepsis/septisk chock

Fall av sepsis/septisk chock, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med terlipressin för hepatorenalt syndrom typ 1. Patienterna ska kontrolleras dagligen avseende tecken eller symtom som kan tyda på infektion.

4.8 Biverkningar

[Följande ordalydelse ska läggas till i detta avsnitt]

Några biverkningar visas två gånger i tabellen eftersom de beräknade frekvenserna skiljer sig åt mellan indikationerna.

[Följande biverkning(ar) ska läggas till eller ändras enligt följande:]

Klassificering av organsystem – Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mycket vanliga: Andningssvikt^a

Mycket vanliga: Dyspné^a

Vanliga: Lungödem^a

Vanliga: Respiratorisk distress^a

Mindre vanliga: Andningssvikt^b
Mindre vanliga: Lungödem^b
Mindre vanliga: Respiratorisk distress^b
Sällsynta: Dyspné^b

Klassificering av organsystem – Infektioner och infestationer:

Vanliga: Sepsis/septisk chock^a

^a Gäller hepatorenalt syndrom typ 1. Frekvenserna har beräknats baserat på den sammanslagna säkerhetspopulationen i de kliniska prövningarna OT-0401, REVERSE och CONFIRM.

^b Gäller <övriga godkända indikationer förutom hepatorenalt syndrom typ 1>.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Säkerhet beroende på administreringsätt

Baserat på resultat från en specifik randomiserad kontrollerad multicenterprövning kan administrering av terlipressin som kontinuerlig intravenös infusion leda till lägre frekvens allvarliga biverkningar än administrering som intravenös bolus (se avsnitt 4.2 och 5.1).

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

[Följande ordalydelse ska läggas till i detta avsnitt]

Klinisk effekt och säkerhet

Kontinuerlig intravenös infusion jämfört med intravenösa bolusdoser för behandling av hepatorenalt syndrom typ 1 hos patienter med cirros

Säkerheten med kontinuerlig intravenös infusion av terlipressin har jämförts med intravenös bolus i en öppen randomiserad kontrollerad multicenterprövning. Sjuttioåtta patienter med hepatorenalt syndrom typ 1 randomiserades till antingen kontinuerlig intravenös infusion av terlipressinacetat med en initial dos på 2 mg/dag, eller intravenösa bolusdoser av terlipressinacetat med en initial dos på 0,5 mg var fjärde timme. Vid uteblivet behandlingssvar ökades dosen gradvis till en slutlig dos på 12 mg/dag i båda grupperna. Albumin gavs med samma dos i båda grupperna. Primärt effektmått var prevalensen av behandlingsrelaterade biverkningar i de två grupperna. Såväl den totala frekvensen av behandlingsrelaterade biverkningar som allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar var lägre i gruppen med kontinuerlig infusion än i bolusgruppen (alla behandlingsrelaterade biverkningar: 12/34 patienter (35 procent) respektive 23/37 patienter (62 procent), $p<0,025$. Allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar: 7/34 patienter (21 procent) respektive 16/37 patienter (43 procent), $p<0,05$). Ingen statistiskt signifikant skillnad i responsfrekvens på terlipressin sågs mellan gruppen med kontinuerlig infusion och bolusgruppen (76 respektive 65 procent). Sannolikheten för 90 dagars transplantationsfri överlevnad skilde sig inte signifikant mellan gruppen med kontinuerlig infusion och bolusgruppen (53 respektive 69 procent).

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

Varningar och försiktighet

[Följande ordalydelse ska läggas till i detta avsnitt]

<PRODUKTNAMN> kan öka risken för andningssvikt som kan vara livshotande. Om du har svårt att andas eller har symtom på övervätskning (ansamling av vätska i kroppen) innan du får <PRODUKTNAMN> eller under behandlingen ska du omedelbart informera din läkare.

Om du behandlas för mycket svår lever- och njursjukdom (hepatorenalt syndrom typ 1) ska läkaren se till att din hjärtfunktion och vätske- och elektrolytbalans kontrolleras under behandlingen. Särskild försiktighet krävs om du sedan tidigare har en hjärt- eller lungsjukdom eftersom <PRODUKTNAMN> kan inducera hjärtischemi (minskat blodflöde till hjärtat) och andningssvikt (allvarliga andningsproblem). Behandling med <PRODUKTNAMN> ska undvikas om du har leversvikt med nedsatt funktion i flera organ och/eller njursvikt med mycket höga kreatinivärden i blodet (kreatinin är en avfallsprodukt), eftersom det ökar risken för komplikationer.

Om du behandlas för mycket svår lever- och njursjukdom kan <PRODUKTNAMN> öka risken att drabbas av sepsis (blodförgiftning, dvs. bakterier i blodet och en kraftig reaktion i kroppen på en infektion) och septisk chock (ett allvarligt tillstånd som uppkommer när en svår infektion leder till lågt blodtryck och lågt blodflöde). Läkaren kommer att vidta flera försiktighetsåtgärder om detta gäller dig.

3. Hur du <tar> <använder> X

[Följande ordalydelse ska läggas till i tillämpliga fall]

<X> ges som intravenös [injektion] **eller infusion.**

Hepatorenalt syndrom typ 1

Du kan också få <PRODUKTNAMN> som dropp (kontinuerlig intravenös infusion), inledningsvis oftast med 2 mg terlipressinacetat per dag som ökas gradvis till högst 12 mg terlipressinacetat per dag.

4. Eventuella biverkningar

[Följande ordalydelse ska läggas till i tillämpliga fall]

Tala omedelbart om för läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal om följande inträffar:

- Om du får andningsproblem eller känner att det blivit svårare att andas (kan vara symtom på andningssvikt). Denna biverkning är mycket vanlig om man behandlas för hepatorenalt syndrom typ 1 – den kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare.

- Om du får tecken eller symtom på infektion i blodet (sepsis/septisk chock), vilka kan vara feber och frossa eller mycket låg kroppstemperatur, blek och/eller blåaktig hud, kraftig andfåddhet, mindre mängd urin än vanligt, snabba hjärtslag, illamående och kräkningar, diarré, trötthet och svaghet samt yrsel. Denna biverkning är vanlig om man behandlas för hepatorenalt syndrom typ 1 – den kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare.

Andra biverkningar som kan förekomma med olika frekvens beroende på vilken sjukdom du har:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

Om du har hepatorenalt syndrom typ 1:

Andfåddhet (dyspné)

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

Om du har hepatorenalt syndrom typ 1:

Vätska i lungorna (lungödem)

Svårigheter att andas (respiratorisk distress)

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

Om du har <sjukdomar som avser de övriga godkända indikationerna, förutom hepatorenalt syndrom typ 1>:

Vätska i lungorna (lungödem)

Svårigheter att andas (respiratorisk distress)

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Om du har <sjukdomar som avser de övriga godkända indikationerna, förutom hepatorenalt syndrom typ 1>:

Andfåddhet (dyspné)