

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych produktu leczniczego

Uwaga:

Niniejsze zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych są rezultatem procedury arbitrażowej.

Druki informacyjne mogą być uaktualniane przez właściwe władze państwa członkowskiego, we współpracy z odpowiednim referencyjnym państwem członkowskim, zależnie od wymagań, zgodnie z procedurami określonymi w Rozdziale 4, tytułu III Dyrektywy 2001/83/WE.

Zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych produktu Leczniczego

W przypadku wszystkich produktów wymienionych w Aneksie I, obowiązujące druki informacyjne należy zmienić (poprzez, odpowiednio, wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu) w celu odzwierciedlenia uzgodnionych sformułowań, jak przedstawiono poniżej

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[Należy odpowiednio dodać następujące sformułowania]

Sposób podawania

Jako alternatywę do podawania w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie), terlipresyne można stosować w ciągłej infuzji dożylnej (iv.), rozpoczynając od dawki wynoszącej 2 mg octanu terlipresyny, podawanej przez 24 godziny i zwiększając ją do dawki maksymalnej 12 mg octanu terlipresyny, podawanej przez 24 godziny. Podawanie terlipresyny w postaci ciągłej infuzji dożylnej może wiązać się z mniejszą częstością występowania ciężkich działań niepożądanych niż po podaniu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) (patrz punkt 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1.

Zaburzenie czynności nerek

Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek, tj. z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), chyba że przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, zdefiniowaną jako stan ostry, nałożoną na przewlekłą niewydolność wątroby (ang. *Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF*) stopnia 3. i (lub) z liczbą punktów w skali MELD (ang. *Model for End-stage Liver Disease*) wynoszącą ≥ 39 , chyba że przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1: (...) lub infuzja dożylna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[Należy uwzględnić następujące sformułowania w tym punkcie]

Monitorowanie podczas leczenia

Podczas leczenia należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, czynność serca, wysycenie krwi tlenem (saturację), stężenie sodu i potasu w surowicy krwi oraz równowagę płynów. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami układu krążenia

lub płuc, ponieważ terlipresyna może powodować niedokrwienie i przekrwienie naczyń płucnych.

Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1.

Zaburzenia czynności nerek

Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek, tj. z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dL), leczonych terlipresyną z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1., chyba że przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W badaniach klinicznych obserwowano zmniejszoną skuteczność w ustępowaniu zespołu wątrobowo-nerkowego, zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych i zwiększoną śmiertelność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, zdefiniowana jako stan ostry, nałożoną na przewlekłą niewydolność wątroby (ang. *Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF*) stopnia 3. i (lub) z liczbą punktów w skali MELD (Model for End-stage Liver Disease) wynoszącą ≥ 39 , leczonych terlipresyną z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1., chyba że przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W badaniach klinicznych obserwowano zmniejszoną skuteczność w ustępowaniu zespołu wątrobowo-nerkowego, zwiększone ryzyko niewydolności oddechowej i zwiększona śmiertelność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zdarzenia ze strony układu oddechowego

U pacjentów leczonych terlipresyną z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1., zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem, w tym niewydolność oddechową spowodowaną przeciążeniem objętościowym płynami.

Pacjentów, u których wystąpiły trudności z oddychaniem lub nasilenie choroby układu oddechowego, należy ustabilizować przed podaniem pierwszej dawki terlipresyny.

Należy zachować ostrożność podczas podawania terlipresyny jednocześnie z albumina ludzką stosowaną jako standardowe leczenie zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych niewydolności oddechowej lub przeciążenia objętościowego płynami, należy rozważyć zmniejszenie dawki albuminy ludzkiej. Jeśli objawy ze strony układu oddechowego są ciężkie lub nie ustępują, należy przerwać leczenie terlipresyną.

Posocznica i (lub) wstrząs septyczny

U pacjentów leczonych terlipresyną z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1. zgłaszano przypadki posocznicy i (lub) wstrząsu septycznego, w tym przypadki zakończone zgonem. Pacjentów należy codziennie monitorować w celu wykrycia wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych, które mogą wskazywać na rozwój zakażenia.

4.8 Działania niepożądane

[Należy uwzględnić następujące sformułowania w tym punkcie]

W tabeli znajdują się działania niepożądane, które wymienione są dwukrotnie, ponieważ określone częstości ich występowania są różne, w zależności od wskazań.

[Należy dodać lub zaktualizować następujące działania niepożądane, jak podano poniżej]

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo często: niewydolność oddechowa^a

Bardzo często: duszność^a

Często: obrzęk płuc^a

Często: zespół ostrego wyczerpania oddechowego^a

Niezbyt często: niewydolność oddechowa^b

Niezbyt często: obrzęk płuc^b

Niezbyt często: zespół ostrego wyczerpania oddechowego^b

Rzadko: duszność^b

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Często: posocznica i (lub) wstrząs septyczny^a

^a **Dotyczy zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1. Częstości występowania oszacowano na podstawie zbiorczej analizy populacyjnej danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach klinicznych OT-0401, REVERSE i CONFIRM.**

^b **Dotyczy <inne zatwierdzone wskazania, za wyjątkiem zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1.>**

Opis wybranych działań niepożądanych:

Bezpieczeństwo związane ze sposobem podawania

Wyniki dedykowanego, randomizowanego, kontrolowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego wskazują, że podawanie terlipresyny w postaci ciągłej infuzji dożylniej może być związane z mniejszą częstością występowania ciężkich działań niepożądanych niż po podaniu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

[Należy uwzględnić następujące sformułowania w tym punkcie]

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Porównanie podawania w ciągłej infuzji dożylniej oraz powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolus) podczas leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1. u pacjentów z marskością wątroby

W otwartym, randomizowanym, kontrolowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym oceniano bezpieczeństwo stosowania terlipresyny w ciągłej infuzji dożylniej w porównaniu z podawaniem w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie). Siedemdziesięciu ośmiu pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym typu 1. przydzielono losowo do grupy, w której podawano ciągłą infuzję dożylną octanu terlipresyny w początkowej dawce 2 mg/dobę lub do grupy otrzymującej powolne wstrzyknięcie dożylnie (bolus) octanu terlipresyny w dawce początkowej 0,5 mg co 4 godziny. W przypadku braku odpowiedzi, w obu grupach dawkę zwiększano stopniowo do dawki końcowej 12 mg/dobę. Albumine

podawano w tej samej dawce w obu grupach. Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w obu badanych grupach. Zarówno częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, jak i częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem były mniejsze w grupie pacjentów, którym podawano ciągłą infuzję dożylną niż w grupie otrzymującej powolne wstrzyknięcie dożylne (bolus) (wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 12/34 pacjentów (35%) vs 23/37 pacjentów (62%), $p < 0,025$; ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 7/34 pacjentów (21%) vs 16/37 pacjentów (43%); $p < 0,05$). Wskaźnik odpowiedzi na terlipresynę nie różnił się istotnie statystycznie między grupami otrzymującymi ciągłą infuzję dożylną lub powolne wstrzyknięcie dożylne (bolus) (76% vs 65%). Prawdopodobieństwo 90-dniowego przeżycia bez przeszczepu wątroby nie różniło się istotnie między grupą otrzymującą ciągłą infuzję dożylną, a grupą otrzymującą powolne wstrzyknięcie dożylne (bolus) (53% vs 69%).

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

[Należy uwzględnić następujące sformułowania w tym punkcie]

<Nazwa własna> może zwiększać ryzyko rozwoju niewydolności oddechowej, która może zagrażać życiu pacjenta. Jeśli przed podaniem leku <Nazwa własna> lub w trakcie leczenia wystąpią trudności w oddychaniu lub objawy nadmiernej ilości płynu w organizmie, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Jeśli pacjent jest leczony z powodu bardzo ciężkiej choroby wątroby i nerek (zespół wątrobowo-nerkowy typu 1.), lekarz powinien upewnić się, że podczas leczenia kontrolowana jest czynność serca oraz równowaga wodno-elektrolitowa. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku przebytej choroby serca lub płuc, ponieważ <Nazwa własna> może powodować niedokrwienie serca (zmniejszenie dopływu krwi do serca) i niewydolność oddechową (bardzo nasilone trudności w oddychaniu). Należy unikać leczenia lekiem <nazwa własna>, jeśli u pacjenta występuje niewydolność wątroby z niewydolnością wielonarządową i (lub) niewydolność nerek z bardzo dużym stężeniem kreatyniny we krwi (produkt powstający w wyniku metabolizmu w organizmie), ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Jeśli pacjent jest leczony z powodu bardzo ciężkiej choroby wątroby i nerek, <Nazwa własna> może zwiększać ryzyko rozwoju sepsy (obecność bakterii we krwi i silna reakcja organizmu na zakażenie) oraz wstrząsu septycznego (ciężka choroba występująca, gdy ciężkie zakażenie prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi i małego przepływu krwi). Jeśli powyższe sytuacje dotyczą pacjenta, lekarz zastosuje dodatkowe środki ostrożności.

3. Jak <przyjmować> <stosować> <lek> X

[Należy odpowiednio dodać następujące sformułowania]

<X> jest podawany we [wstrzyknięciu] **lub infuzji** dożylnej.

Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1.

<Nazwa własna> może być również podawany pacjentowi w kroplówce (ciągła infuzja dożylna), zazwyczaj w dawce początkowej wynoszącej 2 mg octanu terlipresyny na dobę, która będzie następnie stopniowo zwiększana do maksymalnej dawki 12 mg octanu terlipresyny na dobę.

4. **Możliwe działania niepożądane**

[Należy odpowiednio dodać następujące sformułowania]

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub innej osobie należącej do fachowego personelu medycznego:

- Jeśli u pacjenta wystąpią trudności z oddychaniem lub pogorszenie możliwości oddychania (objawy niewydolności oddechowej). Te działania niepożądane występują bardzo często u pacjentów leczonych z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1. – mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób.

- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy zakażenia krwi (sepsa i (lub) wstrząs septyczny), które mogą obejmować gorączkę i dreszcze lub bardzo niską temperaturę ciała, bladość i (lub) zasinienie skóry, silną duszność, rzadsze oddawanie moczu, szybkie bicie serca, nudności i wymioty, biegunkę, zmęczenie i osłabienie oraz zawroty głowy. Te działania niepożądane występują często u pacjentów leczonych z powodu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1. – mogą dotyczyć do 1 na 10 osób.

Inne działania niepożądane, które mogą występować z różną częstością, w zależności od choroby pacjenta.

Bardzo często: mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób

Jeśli pacjent ma zespół wątrobowo-nerkowy typu 1.:
Skrócenie oddechu (duszność)

Często: mogą dotyczyć do 1 na 10 osób

Jeśli pacjent ma zespół wątrobowo-nerkowy typu 1.:
Obecność płynu w płucach (obrzęk płuc)
Trudności w oddychaniu (zespół ostrego wyczerpania oddechowego)

Niezbyt często: mogą dotyczyć do 1 na 100 osób

Jeśli pacjent ma <choroby związane z innymi zatwierdzonymi wskazaniami, z wyjątkiem zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1.>:
Obecność płynu w płucach (obrzęk płuc)
Trudności z oddychaniem (zespół ostrego wyczerpania oddechowego)

Rzadko: mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób

Jeśli pacjent ma <choroby związane z innymi zatwierdzonymi wskazaniami, z wyjątkiem zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1.>:
Skrócenie oddechu (duszność)