

## **Anexo III**

### **Alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento**

Nota:

Estas alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo são o resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento pode ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado Membro de Referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

## **Alterações às secções relevantes da informação do Medicamento**

Para todos os medicamentos do Anexo I, a informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou exclusão do texto, conforme apropriado) para refletir a redação acordada conforme indicado abaixo:

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

*[O texto seguinte deve ser adicionado]*

##### Modo de administração

**Como alternativa à injeção em bólus, a terlipressina pode ser administrada em perfusão intravenosa (IV) contínua com uma dose inicial de 2 mg de acetato de terlipressina/24 horas e aumentada para um máximo de 12 mg de acetato de terlipressina/24 horas. A administração de terlipressina em perfusão IV contínua pode estar associada a taxas mais baixas de efeitos adversos graves do que a administração por bólus IV (ver secção 5.1).**

##### Populações especiais

#### **Síndrome hepatorenal tipo 1**

##### **Compromisso renal**

**A terlipressina deve ser evitada em doentes com disfunção renal avançada, ou seja, creatinina sérica basal  $\geq 442\mu\text{mol/L}$  (5,0 mg/dL), a menos que o benefício seja considerado superior aos riscos (ver secção 4.4).**

##### **Compromisso hepático**

**A terlipressina deve ser evitada em doentes com doença hepática grave definida como Surto Agudo de Insuficiência Hepática Crónica de grau 3 e/ou como Modelo para pontuação de Doença Hepática em Estágio Final (MELD)  $\geq 39$ , a menos que o benefício seja considerado superior ao riscos (ver secção 4.4).**

##### Modo de Administração

#### **Síndrome hepatorenal Tipo 1: (...) ou perfusão IV**

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

*[O texto seguinte deve ser refletido nesta secção]*

##### **Monitorização durante o tratamento**

**Durante o tratamento, é necessária a monitorização regular da pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigénio, níveis séricos de sódio e potássio, bem como o equilíbrio de líquidos. É necessário ter um cuidado especial na gestão de doentes com doença cardiovascular ou pulmonar, uma vez que a terlipressina pode induzir isquémia e congestão vascular pulmonar.**

## Síndrome hepatorenal tipo 1

### Compromisso renal

**A terlipressina deve ser evitada em doentes com disfunção renal avançada, ou seja, creatinina sérica basal  $\geq 442\mu\text{mol/L}$  (5,0 mg/dL), quando tratados com terlipressina para síndrome hepatorenal tipo 1, a menos que o benefício seja considerado superior aos riscos. A redução da eficácia na reversão da síndrome hepatorenal, o aumento do risco de efeitos adversos e o aumento da mortalidade foram observados neste grupo de doentes em ensaios clínicos (ver secção 4.2).**

### Compromisso hepático

**A terlipressina deve ser evitada em doentes com doença hepática grave definida como Surto Agudo de Insuficiência Hepática Crónica de grau 3 e/ou como Modelo para pontuação de Doença Hepática em Estágio Final (MELD)  $\geq 39$ , quando tratados com terlipressina para síndrome hepatorenal tipo 1, a menos que o benefício seja considerado superior aos riscos. A redução da eficácia na reversão da síndrome hepatorenal, o aumento do risco de insuficiência respiratória e o aumento da mortalidade foram observados neste grupo de doentes em ensaios clínicos (ver secção 4.2).**

### Eventos respiratórios

**Casos fatais de insuficiência respiratória, incluindo insuficiência respiratória devido à sobrecarga de fluídos, foram reportados em doentes tratados com terlipressina para síndrome hepatorenal tipo 1.**

**Doentes com um novo início de dificuldades respiratórias ou agravamento da doença respiratória devem ser estabilizados antes de receber a primeira dose de terlipressina.**

**É recomendável ter precaução quando a terlipressina é administrada juntamente com a albumina humana como parte do tratamento padrão para a síndrome hepatorenal tipo 1. Em caso de sinais ou sintomas de insuficiência respiratória ou sobrecarga de fluídos, deve ser considerada a redução da dose de albumina humana. Se os sintomas respiratórios forem graves ou não desaparecerem, o tratamento com terlipressina deve ser descontinuado.**

### Sépsis/choque séptico

**Casos de sépsis/choque séptico, incluindo casos fatais, foram reportados em doentes tratados com terlipressina para síndrome hepatorenal tipo 1. Os doentes devem ser monitorizados diariamente para quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de infecção.**

## 4.8 Efeitos indesejáveis

*[O texto seguinte deve ser refletido nesta secção]*

**Existem reações adversas que aparecem duas vezes na tabela, uma vez que as frequências estimadas diferem entre as indicações.**

*[As seguintes reações adversas devem ser adicionadas ou revistas da seguinte forma:]*

Sistema de classe de órgãos: Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

**Muito frequentes: Insuficiência respiratória<sup>a</sup>**

**Muito frequentes: Dispneia<sup>a</sup>**

**Frequentes: Edema pulmonar<sup>a</sup>**

**Frequentes: Dificuldade respiratória<sup>a</sup>**

Pouco frequentes: Insuficiência respiratória<sup>b</sup>

Pouco frequentes: edema pulmonar<sup>b</sup>

Pouco frequentes: desconforto respiratório<sup>b</sup>

Raros: Dispneia<sup>b</sup>

Sistema de classe de órgãos: Infecções e infestações:

**Frequentes: Sépsis/choque séptico<sup>a</sup>**

**<sup>a</sup>Aplicável à síndrome hepatorenal tipo 1. As frequências são calculadas com base na população de segurança agrupada dos ensaios clínicos OT-0401, REVERSE e CONFIRM.**

**<sup>b</sup>Aplicável a <outras indicações aprovadas para além da síndrome hepatorenal tipo 1>**

Descrição das reações adversas selecionadas:

**Segurança relacionada com o modo de administração**

**Com base nos resultados de um estudo multicêntrico dedicado controlado randomizado, a administração de terlipressina em perfusão IV contínua pode estar associada a taxas mais baixas de efeitos adversos graves do que a administração por bólus IV (ver seção 4.2 e 5.1).**

## **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

*[O texto seguinte deve ser refletido nesta secção]*

Eficácia e segurança clínica

**Perfusão intravenosa contínua vs. Bólus intravenoso no tratamento da síndrome hepatorenal tipo 1 em doentes com cirrose**

**A segurança da perfusão intravenosa contínua de terlipressina foi comparada com o bólus intravenoso num ensaio multicêntrico controlado randomizado aberto. Setenta e oito doentes com síndrome hepatorenal tipo 1 foram aleatoriamente alocados para perfusão intravenosa contínua de acetato de terlipressina na dose inicial de 2 mg/dia ou bólus intravenoso de acetato de terlipressina na dose inicial de 0,5 mg a cada 4 horas. Em caso de ausência de resposta, a dose foi progressivamente aumentada até uma dose final de 12 mg/dia em ambos os grupos. A albumina foi administrada na mesma dose em ambos os grupos. O desfecho primário foi definido como a prevalência de efeitos adversos relacionados com o tratamento (EAs) entre os dois grupos. Tanto a taxa total de EAs relacionadas com o tratamento quanto a taxa de EAs graves relacionadas com o tratamento foram menores no grupo de perfusão contínua do que no grupo de bólus (total de EAs relacionados com o tratamento: 12/34 doentes (35%) vs 23/37 doentes ( 62%), p<0,025. EAs graves relacionados com o tratamento: 7/34 doentes (21%) vs 16/37 doentes (43%); p<0,05). A diferença da taxa de resposta à terlipressina não foi estatisticamente**

**significativa entre os grupos de perfusão contínua e bólus (76% vs 65%). A probabilidade de sobrevivência de transplante em 90 dias não foi significativamente diferente entre o grupo de infusão contínua e o grupo de bolus (53% vs 69%).**

## Folheto informativo

### 2. O que precisa de saber antes de utilizar <NOME DO MEDICAMENTO>

Advertências e precauções

[O texto seguinte deve ser refletido nesta secção]

**<NOME DO MEDICAMENTO> pode aumentar o risco de desenvolver insuficiência respiratória que pode ser fatal. Se sentir dificuldade em respirar ou sintomas de sobrecarga de fluídos, antes ou durante a administração de <NOME DO MEDICAMENTO> informe imediatamente o seu médico.**

**Se estiver a ser tratado para doença hepática e renal muito grave (síndrome hepatorenal tipo 1), o seu médico deve certificar-se de que a sua função cardíaca e o equilíbrio de fluídos e de electrólitos são monitorizados durante o tratamento. É necessário um cuidado especial se tiver doença cardíaca ou pulmonar prévia, uma vez que <NOME DO MEDICAMENTO> pode induzir isquémia cardíaca (diminuição da quantidade de fluxo sanguíneo para o coração) e insuficiência respiratória (dificuldades respiratórias graves). O tratamento com <NOME DO MEDICAMENTO> deve ser evitado se tiver insuficiência do fígado com insuficiência de múltiplos órgãos e/ou insuficiência renal com níveis muito altos de creatinina (um produto residual) no sangue, uma vez que aumenta o risco de resultados adversos.**

**Se estiver a ser tratado para doença hepática e renal muito grave, <NOME DO MEDICAMENTO> pode aumentar o risco de desenvolver sépsis (bactérias no sangue e resposta extrema do corpo a uma infeção) e choque séptico (uma condição grave que ocorre quando uma infeção grave leva a pressão arterial baixa e fluxo sanguíneo baixo). O seu médico tomará precauções adicionais caso isso se aplique ao seu caso.**

### 3. Como usar <NOME DO MEDICAMENTO>

[O texto seguinte deve ser adicionado]

<X> é (injetado) **ou perfundido** de forma intravenosa.

#### **Síndrome hepatorenal tipo 1**

**Também poderá receber <NOME DO MEDICAMENTO> na forma de gotejamento (perfusão intravenosa contínua), geralmente começando com 2 mg de acetato de terlipressina por dia e aumentando gradualmente até um máximo de 12 mg de acetato de terlipressina por dia.**

### 4. Efeitos Secundários Possíveis

[O texto seguinte deve ser adicionado]

**Informe imediatamente o seu médico ou outro profissional de saúde:**

**- Se desenvolver dificuldades respiratórias ou sofrer um agravamento da capacidade respiratória (sinais ou sintomas de insuficiência respiratória). Este efeito secundário é muito frequente se for tratado para a síndrome hepatorenal tipo 1 - pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas.**

**- Se desenvolver sinais ou sintomas de infeção do sangue (sépsis/choque séptico), que podem incluir febre e arrepios ou temperatura corporal muito baixa, pele pálida e/ou**

**azulada, falta de ar grave, urinar menos do que o habitual, batimento cardíaco acelerado, náuseas e vômitos, diarreia, fadiga e fraqueza e tonturas. Este efeito secundário é frequente se estiveres a ser tratado para a síndrome hepatorenal tipo 1 - pode afetar até 1 em cada 10 pessoas.**

**Outros efeitos secundários que podem ocorrer com frequências diferentes, dependendo da doença que tem.**

*Muito frequentes: pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas*

**Se tem síndrome hepatorenal tipo 1:**

**Falta de ar (dispneia)**

*Frequentes: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas*

**Se tem síndrome hepatorenal tipo 1:**

**Líquido nos pulmões (edema pulmonar)**

**Dificuldades em respirar (sofrimento respiratório)**

*Pouco frequentes: pode afetar até 1 em 100 pessoas*

**Se tem <doenças relativas às outras indicações aprovadas para além da síndrome hepatorenal tipo 1>:**

**Líquido nos pulmões (edema pulmonar)**

**Dificuldades em respirar (sofrimento respiratório)**

*Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*

**Se tem <doenças relativas às outras indicações aprovadas para além da síndrome hepatorenal tipo 1>:**

**Falta de ar (dispneia)**