



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. listopadu 2022
EMA/862470/2022

Nová doporučení pro léčivé přípravky obsahující terlipresin k léčbě hepatorenálního syndromu

Dne 29. září 2022 doporučil Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) agentury EMA nová opatření ke snížení rizika respiračního selhání (závažných dýchacích potíží, které mohou být život ohrožující) a sepse (stavu, při kterém v krvi kolují bakterie a jejich toxiny, což vede k poškození orgánů) při používání léčivých přípravků obsahujících terlipresin u osob s hepatorenálním syndromem typu 1 (HRS typu 1) (závažnými problémy s ledvinami u osob s pokročilým onemocněním jater).

Tato nová opatření zahrnují doplnění upozornění do informací o přípravku, že je třeba zabránit používání léčivých přípravků obsahujících terlipresin u pacientů s pokročilým akutním zhoršením chronického onemocnění jater (onemocněním jater, které se náhle zhorší) nebo s pokročilým selháním ledvin. Pacienti s dýchacími potížemi by měli před zahájením podávání léčivých přípravků obsahujících terlipresin podstoupit léčbu ke zvládnutí svého onemocnění. Během léčby a po ní by u pacientů měly být sledovány známky a příznaky respiračního selhání a infekce.

Kromě toho mohou zdravotničtí pracovníci zvážit podávání léčivých přípravků obsahujících terlipresin formou kontinuální infuze (kapání) do žíly jako alternativu k jejich podávání formou bolusové injekce (celá dávka podaná najednou), neboť to může snížit riziko závažných nežádoucích účinků.¹

Doporučení vycházejí z přezkumu dostupných údajů, který provedl výbor PRAC, včetně výsledků klinické studie² zahrnující pacienty s HRS typu 1, ze které vyplynulo, že u pacientů léčených léčivými přípravky obsahujícími terlipresin existuje větší pravděpodobnost výskytu respiračních poruch a úmrtí v průběhu 90 dnů po podání první dávky, než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (neúčinný přípravek).

I když je respirační selhání známým nežádoucím účinkem léčivých přípravků obsahujících terlipresin, četnost respiračního selhání zaznamenaná ve studii byla vyšší (11 %) než četnost dříve uváděná v informacích o přípravku. Ve studii byla navíc u 7 % pacientů léčených terlipresinem zaznamenaná sepsa, která se nevyskytla u žádného z pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Údaje byly omezené, například ohledně rozdílů mezi používáním terlipresinu v klinické studii a v klinické praxi. Po zvážení těchto omezení spolu s dalšími dostupnými údaji a po konzultaci se skupinou odborníků složenou ze zdravotnických pracovníků s odbornými znalostmi v oblasti

¹ Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016;63(3):983–92. doi:10.1002/hep.28396

² Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2021;384(9):818–828. doi: 10.1056/NEJMoa2008290

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



hepatorenálního syndromu dospěl výbor PRAC k závěru, že jsou zapotřebí nová opatření, aby bylo zajištěno, že přínosy léčivých přípravků obsahujících terlipresin i nadále převyšují jejich rizika.

Doporučení výboru PRAC byla zaslána koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh), která je schválila a dne 10. listopadu 2022 přijala své stanovisko.

Informace pro pacienty

- Při používání léčivých přípravků obsahujících terlipresin k léčbě hepatorenálního syndromu typu 1 (onemocnění ledvin u pacientů s pokročilým onemocněním jater, HRS typu 1) bylo hlášeno vyšší než dříve známé riziko respiračního selhání (závažných dýchacích potíží, které mohou být život ohrožující). Při použití léčivých přípravků obsahujících terlipresin k léčbě tohoto onemocnění bylo navíc zjištěno nové riziko sepse (stavu, při kterém v krvi kolují bakterie a jejich toxiny, což vede k poškození orgánů). Agentura EMA proto doporučuje několik opatření ke snížení těchto rizik.
- Při léčbě HRS typu 1 je třeba se vyvarovat léčivých přípravků obsahujících terlipresin u pacientů s pokročilým selháním ledvin a u pacientů s pokročilým akutním zhoršením chronického onemocnění jater, pokud to není považováno za naprosto nevyhnutelné.
- Pacienti s dýchacími potížemi by měli před zahájením léčby léčivými přípravky obsahujícími terlipresin podstoupit léčbu ke zvládnutí svého onemocnění.
- Před zahájením léčby a v jejím průběhu by měli být pacienti sledováni s ohledem na respirační selhání a infekce a měli by být v případě potřeby léčeni.
- Mezi další doporučená opatření patří podávání těchto léčivých přípravků formou kontinuální infuze jako alternativy k bolusové injekci (celé dávce podané najednou).
- Pacienti, kteří mají jakékoli otázky nebo obavy, by se měli obrátit na svého zdravotnického pracovníka.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Při používání léčivých přípravků obsahujících terlipresin k léčbě hepatorenálního syndromu typu 1 (HRS typu 1) bylo hlášeno vyšší riziko respiračního selhání, než bylo dosud známo. Kromě toho bylo při podávání léčivých přípravků obsahujících terlipresin k léčbě tohoto onemocnění zjištěno nové riziko sepse.
- Léčivých přípravků obsahujících terlipresin je třeba se vyvarovat u pacientů s pokročilou renální dysfunkcí (sérový kreatinin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) a u pacientů s akutním zhoršením chronického selhání jater stupně 3 a/nebo skóre modelu pro onemocnění jater v konečném stadiu (MELD) ≥ 39 , pokud přínosy nepřevyšují rizika.
- Pacienti s nově vzniklými dýchacími potížemi nebo se zhoršením stávajícího respiračního onemocnění by měli být před léčbou léčivými přípravky obsahujícími terlipresin stabilizováni a během léčby by měli být pečlivě sledováni. Pokud se u pacientů objeví respirační příznaky, je případně třeba zvážit snížení dávky lidského albuminu. Pokud jsou příznaky závažné nebo nevymizí, měla by být léčba léčivými přípravky obsahujícími terlipresin ukončena.
- Pacienti by měli být pečlivě sledováni s ohledem na příznaky infekce.

- Kromě toho mohou zdravotničtí pracovníci zvážit podávání léčivých přípravků obsahujících terlipresin formou kontinuální intravenózní infuze jako alternativy k bolusové injekci, neboť kontinuální infuze může ve srovnání s bolusovou injekcí snížit riziko závažných nežádoucích účinků.
- Zdravotnickým pracovníkům, kteří tento léčivý přípravek předepisují, vydávají nebo podávají, bude včas zaslán informační dopis. Tento dopis bude rovněž zveřejněn na [vyhrazené stránce](#) na internetových stránkách agentury EMA.

Další informace o léčivém přípravku

Terlipresin je analog vasopresinu. To znamená, že působí podobným způsobem jako přirozený hormon vasopresin a způsobuje zúžení určitých krevních cév v těle, a to zejména těch, které zásobují břišní orgány. U pacientů s HRS typu 1 vede zvýšený krevní tlak v játrech v důsledku jaterního selhání k rozšíření těchto krevních cév, což má za následek nedostatečné zásobení ledvin krví. Zúžením krevních cév, které zásobují břišní orgány, pomáhá terlipresin obnovit průtok krve do ledvin, čímž zlepšuje funkci ledvin.

Terlipresin je dostupný ve formě roztoku a prášku pro roztok – v obou případech k intravenóznímu podání.

Léčivé přípravky obsahující terlipresin jsou dostupné ve většině členských států EU a pod různými názvy, včetně Glypressin, Terlipressin Acetate a Variquel. Kromě toho, že jsou schváleny k léčbě HRS typu 1, jsou také v několika členských státech EU schváleny k léčbě krvácení z rozšířených cév v oblasti mezi ústy a žaludkem (jícnu) a některých forem krvácení souvisejícího s chirurgickým zákrokem.

Další informace o přezkumu

Přezkum léčivých přípravků obsahujících terlipresin byl zahájen na žádost Dánska podle [článku 31 směrnice 2001/83/ES](#).

Přezkum provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), což je výbor zodpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků. Výbor PRAC následně vydal soubor doporučení. Vzhledem k tomu, že všechny léčivé přípravky obsahující terlipresin jsou registrovány na vnitrostátní úrovni, byla doporučení výboru PRAC předána koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh), která přijala své stanovisko. Skupina CMDh je subjekt zastupující členské státy EU a rovněž Island, Lichtenštejnsko a Norsko. Zodpovídá za zajištění harmonizovaných bezpečnostních norem pro léčivé přípravky schválené vnitrostátními postupy v celé EU.

Jelikož stanovisko skupiny CMDh bylo přijato na základě konsenzu, bude přímo provedeno členskými státy.