



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. November 2022
EMA/862470/2022

Neue Empfehlungen für Terlipressin-haltige Arzneimittel zur Behandlung des hepatorenalen Syndroms

Am 29. September 2022 empfahl der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA neue Maßnahmen zur Verringerung des Risikos von respiratorischer Insuffizienz (schwere Atembeschwerden, die lebensbedrohlich sein können) und Sepsis (wenn Bakterien und ihre Toxine im Blut zirkulieren, was zu Organschäden führt) bei Anwendung von Terlipressin-haltigen Arzneimitteln bei Personen mit hepatorenalem Syndrom Typ 1 (HRS Typ 1) (schwerwiegende Nierenprobleme bei Personen mit fortgeschrittener Lebererkrankung).

Zu den neuen Maßnahmen gehört die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformation, um die Anwendung von Terlipressin-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit fortgeschrittener akut-auf-chronischer Lebererkrankung (Lebererkrankung, die sich plötzlich verschlechtert) oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz zu vermeiden. Patienten mit Atemproblemen sollten vor Beginn der Behandlung mit Terlipressin-haltigen Arzneimitteln eine Behandlung ihrer Erkrankung erhalten. Während und nach der Behandlung sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome von respiratorischer Insuffizienz und Infektionen überwacht werden.

Darüber hinaus kann das medizinische Fachpersonal in Erwägung ziehen, als Alternative zur Bolusinjektion (vollständige Injektion in einem Schritt) Terlipressin-haltige Arzneimittel als kontinuierliche Infusion (Tropfinfusion) in die Vene zu verabreichen, da dadurch das Risiko schwerer Nebenwirkungen verringert werden kann.¹

Die Empfehlungen folgen der Überprüfung der verfügbaren Daten, einschließlich der Ergebnisse einer klinischen Studie², durch den PRAC mit Patienten mit HRS Typ 1, die nahelegten, dass Patienten, die mit Terlipressin-haltigen Arzneimitteln behandelt wurden, innerhalb von 90 Tagen nach der ersten Dosis häufiger an Atemwegserkrankungen litten und daran sterben, als Patienten, die Placebo (eine Scheinbehandlung) erhielten.

Obwohl respiratorische Insuffizienz eine bekannte Nebenwirkung von Terlipressin-haltigen Arzneimitteln ist, war die Häufigkeit der in der Studie beobachteten respiratorischen Insuffizienz höher (11 %) als zuvor in der Produktinformation berichtet. Darüber hinaus wurde in der Studie von einer

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



Sepsis bei 7 % der Patienten im Terlipressin-Arm berichtet, im Vergleich zu keinem Patienten in der Placebo-Gruppe.

Die Daten wiesen Einschränkungen auf, wie z. B. Unterschiede in der Art und Weise, wie Terlipressin in den klinischen Studien im Vergleich zur klinischen Praxis angewendet wurde. Nach Abwägung dieser Einschränkungen zusammen mit anderen verfügbaren Daten und der Konsultation einer Expertengruppe aus medizinischen Fachkräften mit Erfahrung im Bereich des hepatorenalen Syndroms gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass neue Maßnahmen erforderlich sind, um sicherzustellen, dass der Nutzen Terlipressin-haltiger Arzneimittel weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt.

Die Empfehlungen des PRAC wurden an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die sie befürwortete und ihre Stellungnahme am 10. November 2022 annahm.

Informationen für Patienten

- Bei der Anwendung Terlipressin-haltiger Arzneimittel zur Behandlung des hepatorenalen Syndroms Typ 1 (HRS Typ 1) (Nierenprobleme bei Personen mit fortgeschrittener Lebererkrankung) wurde ein höheres als das zuvor bekannte Risiko von respiratorischer Insuffizienz (schwere Atembeschwerden, die lebensbedrohlich sein können) berichtet. Darüber hinaus wurde auch ein neues Risiko einer Sepsis (wenn Bakterien und ihre Toxine im Blut zirkulieren, was zu Organschäden führt) festgestellt, wenn Terlipressin-haltige Arzneimittel zur Behandlung dieser Krankheit angewendet werden. Die EMA empfiehlt daher mehrere Maßnahmen zur Verringerung dieser Risiken.
- Terlipressin-haltige Arzneimittel sollten bei der Behandlung von HRS Typ 1 bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und bei Patienten mit fortgeschrittener akut-auf-chronischer Lebererkrankung vermieden werden, es sei denn, dies wird als absolut notwendig erachtet.
- Patienten mit Atemproblemen sollten vor Beginn der Behandlung mit Terlipressin-haltigen Arzneimitteln eine Behandlung ihrer Erkrankung erhalten.
- Die Patienten sollten vor und während der Behandlung auf respiratorische Insuffizienz und Infektionen überwacht und bei Bedarf behandelt werden.
- Zu den weiteren empfohlenen Maßnahmen gehört die Verabreichung des Arzneimittels als kontinuierliche Infusion als Alternative zur Bolusinjektion (vollständige Dosis in einem Schritt injiziert).
- Wenn Sie als Patient hierzu Fragen oder Bedenken haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Informationen für das medizinische Fachpersonal

- Bei der Anwendung Terlipressin-haltiger Arzneimittel zur Behandlung des hepatorenalen Syndroms Typ 1 (HRS Typ 1) wurde ein höheres Risiko einer respiratorischen Insuffizienz als zuvor bekannt berichtet. Darüber hinaus wurde bei der Anwendung Terlipressin-haltiger Arzneimittel zur Behandlung dieser Erkrankung ein neues Risiko einer Sepsis festgestellt.
- Terlipressin-haltige Arzneimittel sollten bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) und bei Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen von Grad 3 und/oder ≥ 39 MELD (ein Modell für den Score für Lebererkrankungen im Endstadium) vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt gegenüber den Risiken.

- Patienten mit neu aufgetretenen Atembeschwerden oder einer Verschlechterung bestehender Atemwegserkrankungen sollten vor der Behandlung mit Terlipressin-haltigen Arzneimitteln stabilisiert und während der Behandlung engmaschig überwacht werden. Wenn Patienten Atemwegssymptome entwickeln, sollte gegebenenfalls eine Dosisreduktion von Humanalbumin in Betracht gezogen werden. Wenn die Symptome schwerwiegend sind oder nicht abklingen, sollten Terlipressin-haltige Arzneimittel abgesetzt werden.
- Die Patienten sollten engmaschig auf Symptome einer Infektion überwacht werden.
- Darüber hinaus kann das medizinische Fachpersonal in Erwägung ziehen, als Alternative zur Bolusinjektion Terlipressin-haltige Arzneimittel als kontinuierliche intravenöse Infusion zu verabreichen, da eine kontinuierliche Infusion das Risiko schwerer unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur Bolusinjektion verringern kann.
- Es wird zu gegebener Zeit eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) gesendet, die das Arzneimittel verschreiben, ausgeben oder verabreichen. Die DHPC wird zudem auf einer [spezifischen Seite](#) auf der Website der EMA veröffentlicht.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Terlipressin ist ein Vasopressin-Analogon. Dies bedeutet, dass es ähnlich wie das natürliche Hormon Vasopressin wirkt und eine Verengung bestimmter Blutgefäße im Körper verursacht, insbesondere derjenigen, die die Bauchorgane versorgen. Bei Patienten mit HRS Typ 1 führt ein erhöhter Blutdruck in der Leber aufgrund von Leberversagen zu einer Erweiterung dieser Blutgefäße, was zu einer schlechten Blutversorgung der Nieren führt. Durch die Verengung der Blutgefäße, die die Bauchorgane versorgen, trägt Terlipressin dazu bei, den Blutfluss zu den Nieren wiederherzustellen und so die Nierenfunktion zu verbessern.

Terlipressin ist als Lösung und als Pulver zur Herstellung einer Lösung – beide zur intravenösen Anwendung – erhältlich.

Terlipressin-haltige Arzneimittel sind in den meisten EU-Mitgliedstaaten und unter einer Vielzahl von Bezeichnungen, darunter Glypressin, Terlipressin Acetat und Variquel, erhältlich. Zusätzlich zur Zulassung für HRS Typ 1 sind sie in mehreren EU-Mitgliedstaaten auch zur Behandlung von Blutungen aus vergrößerten Venen im Durchgang zwischen Mund und Magen (Speiseröhre) und von bestimmten Formen von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen zugelassen.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung Terlipressin-haltiger Arzneimittel wurde auf Antrag Dänemarks gemäß [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Da Terlipressin-haltige Arzneimittel allesamt auf nationaler Ebene zugelassen sind, wurden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die ihre Stellungnahme angenommen hat. Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen

Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert. Sie ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren in den EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

Da die Stellungnahme der CMDh im Konsens angenommen wurde, wird sie direkt von den Mitgliedstaaten umgesetzt.