



11. november 2022  
EMA/862470/2022

## Nye anbefalinger vedrørende lægemidler indeholdende terlipressin til behandling af hepatorenalt syndrom

Den 29. september 2022 anbefalede EMA's sikkerhedsudvalg (PRAC) nye foranstaltninger for at mindske risikoen for respirationsinsufficiens (svære vejrtrækningsproblemer, der kan være livstruende) og sepsis (når bakterier og deres toksiner cirkulerer i blodet og begynder at skade organerne) ved anvendelse af terlipressinholdige lægemidler hos personer med hepatorenalt syndrom af type 1 (HRS-1) – alvorlige nyreproblemer hos personer med fremskreden leversygdom.

Med de nye foranstaltninger tilføjes en advarsel i produktinformationen for at undgå brug af terlipressinholdige lægemidler til patienter med fremskreden akut kronisk leversygdom (leversygdom, der pludselig forværres) eller fremskreden nyresvigt. Patienter med vejrtrækningsproblemer bør modtage behandling for deres tilstand, inden de begynder at tage terlipressinholdige lægemidler. Under og efter behandlingen bør patienterne overvåges for tegn og symptomer på respirationsinsufficiens og infektion.

Sundhedspersoner kan desuden overveje at give terlipressinholdige lægemidler som en kontinuerlig infusion (drop) i en vene som et alternativ til bolusinjektion (fuld dosis injiceret på én gang), da dette kan mindske risikoen for svære bivirkninger.<sup>1</sup>

Anbefalingerne kommer efter PRAC's gennemgang af de foreliggende data, herunder resultaterne af et klinisk forsøg<sup>2</sup> hos patienter med HRS-1, som viste, at patienter, der blev behandlet med terlipressinholdige lægemidler, havde større sandsynlighed for at få luftvejssygdomme og dø af dem inden for 90 dage efter den første dosis, end dem, der fik placebo (en uvirksom behandling).

Selv om respirationsinsufficiens er en kendt bivirkning ved lægemidler, der indeholder terlipressin, var hyppigheden af respirationsinsufficiens i studiet højere (11 %) end tidligere indberettet i produktinformationen. Desuden blev der i studiet rapporteret om sepsis hos 7 % af patienterne i terlipressin-gruppen sammenlignet med ingen i placebogrupperne.

Der var begrænsninger i dataene, såsom forskelle i, hvordan terlipressin blev anvendt i de kliniske forsøg sammenlignet med klinisk praksis. Efter at have gennemgået disse begrænsninger sammen med andre tilgængelige data og rådført sig med en ekspertgruppe bestående af sundhedspersoner med ekspertise inden for hepatorenalt syndrom konkluderede PRAC, at der var behov for nye

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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



foranstaltninger for at sikre, at fordelene ved lægemidler indeholdende terlipressin fortsat opvejer risiciene.

PRAC's anbefalinger blev overgivet til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh), som godkendte dem og vedtog en udtalelse den 10. november 2022.

### **Information til patienter**

- Der er rapporteret om en højere risiko end den allerede kendte for respirationsinsufficiens (svært vejrtrækningsbesvær, der kan være livstruende) ved anvendelse af terlipressinholdige lægemidler til behandling af personer med hepatorenalt syndrom (HRS-1) – nyreproblemer hos personer med fremskreden leversygdom. Desuden er der også identificeret en ny risiko for sepsis (når bakterier og deres toksiner cirkulerer i blodet og begynder at skade organerne) ved behandling af denne sygdom med terlipressinholdige lægemidler. EMA anbefaler derfor en række foranstaltninger for at mindske disse risici.
- Når terlipressinholdige lægemidler anvendes til behandling af HRS-1, bør de ikke gives til patienter med fremskreden nyreinsufficiens og patienter med fremskreden akut kronisk leversygdom, medmindre det anses for absolut nødvendigt.
- Patienter med vejrtrækningsproblemer bør modtage behandling for deres tilstand, inden de påbegynder behandling med terlipressinholdige lægemidler.
- Patienterne bør overvåges for respirationsinsufficiens og infektion før og under behandlingen og behandles efter behov.
- Andre anbefalede foranstaltninger omfatter indgivelse af lægemidlet som en kontinuerlig infusion som et alternativ til bolusinjektion (fuld dosis injiceret på én gang).
- Patienter, der har spørgsmål eller betænkeligheder, bør kontakte lægen eller apotekspersonalet.

### **Information til sundhedspersoner**

- Der er rapporteret om en højere risiko end den allerede kendte risiko for respirationsinsufficiens ved anvendelse af terlipressinholdige lægemidler til behandling af hepatorenalt syndrom af type 1 (HRS-1). Desuden er der identificeret en ny risiko for sepsis ved anvendelse af terlipressinholdige lægemidler til behandling af denne sygdom.
- Terlipressinholdige lægemidler bør undgås hos patienter med fremskreden nyreinsufficiens (serumkreatinin  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) og hos patienter med akut kronisk leversvigt af grad 3 og/eller Model for End-stage Liver Disease-score (MELD-score)  $\geq 39$ , medmindre fordelene opvejer risiciene.
- Patienter med nye vejrtrækningsproblemer eller forværring af en eksisterende luftvejssygdom skal stabiliseres før behandling med terlipressinholdige lægemidler og overvåges tæt under behandlingen. Hvis patienter udvikler luftvejssymptomer, bør det overvejes at reducere dosen af humant albumin, hvis det er relevant. Hvis symptomerne er svære eller ikke forsvinder, bør terlipressinholdige lægemidler seponeres.
- Patienterne bør overvåges nøje for symptomer på infektion.

- Sundhedspersoner kan desuden overveje at give terlipressinholdige lægemidler som en kontinuerlig intravenøs infusion som et alternativ til bolusinjektion, da kontinuerlig infusion kan mindske risikoen for svære bivirkninger sammenlignet med bolusinjektion.
- Der vil blive sendt et brev direkte adresseret til sundhedspersoner (DHPC), som ordinerer, udleverer eller administrerer lægemidlet. Brevet vil også blive offentliggjort på en [særlig side](#) på EMA's websted.

---

### **Yderligere oplysninger om lægemidlet**

Terlipressin er en vasopressinanalogue. Det betyder, at det virker på samme måde som det naturlige hormon vasopressin for at fremme sammentrækning af visse blodkar i kroppen, navnlig dem, der forsyner maveorganerne. Hos patienter med HRS-1 medfører forhøjet blodtryk i leveren som følge af leversvigt en udvidelse af disse blodkar, hvilket igen medfører dårlig blodforsyning til nyrerne. Ved at indsnævre de blodkar, der forsyner maveorganerne, medvirker terlipressin til at genoprette blodtilførslen til nyrerne og forbedrer derved nyrefunktionen.

Terlipressin fås som en opløsning og som pulver til opløsning – begge til intravenøs anvendelse.

Terlipressinholdige lægemidler fås i de fleste EU-medlemsstater under forskellige navne, herunder Glypressin, Terlipressin Acetate og Variquel. Foruden at være godkendt til HRS-1 er de også godkendt i flere EU-medlemsstater til behandling af blødning fra forstørrede vener i overgangen mellem munden og maven (spiserøret) og visse former for blødning i forbindelse med operation.

### **Yderligere oplysninger om proceduren**

Gennemgangen af lægemidler indeholdende terlipressin er indledt på anmodning af Danmark i henhold til [artikel 31 i direktiv 2001/83/EF](#).

Gennemgangen blev foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC). Udvalget er ansvarligt for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker og har fremsat en række anbefalinger. Da lægemidler indeholdende terlipressin alle er godkendt på nationalt plan, blev PRAC's anbefalinger overgivet til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh), som har vedtaget sin holdning. CMDh er en lægemiddelmyndighed, der repræsenterer EU's medlemsstater samt Island, Liechtenstein og Norge. Den har ansvar for harmonisering af sikkerhedsnormerne for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer i EU.

Da CMDh's udtalelse er vedtaget enstemmigt, vil det blive gennemført direkte af medlemsstaterne.