



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 Νοεμβρίου 2022
EMA/862470/2022

Νέες συστάσεις για φάρμακα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη στη θεραπεία του ηπατονεφρικού συνδρόμου

Στις 29 Σεπτεμβρίου 2022, η επιτροπή ασφάλειας του EMA (PRAC) συνέστησε νέα μέτρα για τη μείωση του κινδύνου αναπνευστικής ανεπάρκειας (σοβαρές αναπνευστικές δυσκολίες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή) και σήψης (όταν τα βακτήρια και οι τοξίνες τους κυκλοφορούν στο αίμα και οδηγούν σε βλάβες οργάνων) κατά τη χρήση φαρμάκων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη σε άτομα με ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1 (HRS-1) (σοβαρά νεφρικά προβλήματα σε άτομα με προχωρημένη ηπατική νόσο).

Τα νέα μέτρα περιλαμβάνουν την προσθήκη προειδοποίησης στις πληροφορίες του προϊόντος για την αποφυγή της χρήσης φαρμάκων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη σε ασθενείς με προχωρημένη οξεία επί χρόνια ηπατική νόσο (ηπατική νόσο που επιδεινώνεται αιφνιδώς) ή προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με αναπνευστικά προβλήματα θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για τη διαχείριση της κατάστασής τους πριν από την έναρξη λήψης φαρμάκων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη. Κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής ανεπάρκειας και λοίμωξης.

Επιπλέον, οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας μπορούν να εξετάσουν το ενδεχόμενο χορήγησης φαρμάκων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη με συνεχή έγχυση (στάγδην) στη φλέβα ως εναλλακτική επιλογή αντί της χορήγησης της εφάπαξ δόσης (πλήρης δόση που χορηγείται με μία ένεση), καθώς αυτό μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών¹.

Οι συστάσεις ακολουθούν την ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων από την PRAC, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων από μια κλινική δοκιμή² στην οποία μετείχαν ασθενείς με HRS τύπου 1, η οποία έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν και να πεθάνουν από αναπνευστικές διαταραχές εντός 90 ημερών μετά την πρώτη δόση από εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία).

Παρόλο που η αναπνευστική ανεπάρκεια είναι μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη, η συχνότητα της αναπνευστικής ανεπάρκειας που παρατηρήθηκε στη μελέτη ήταν υψηλότερη (11%) από ό,τι αναφέρθηκε προηγουμένως στις πληροφορίες του προϊόντος.

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



Επιπλέον, στη μελέτη αναφέρθηκε σήψη στο 7% των ασθενών στο σκέλος της τερλιπρεσσίνης σε σύγκριση με κανέναν ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Υπήρχαν περιορισμοί στα δεδομένα, όπως διαφορές στον τρόπο χρήσης της τερλιπρεσσίνης στις κλινικές δοκιμές σε σύγκριση με την κλινική πρακτική. Κατόπιν εξέτασης των εν λόγω περιορισμών σε συνδυασμό με άλλα διαθέσιμα δεδομένα και διαβούλευσης με ομάδα εμπειρογνομόνων αποτελούμενη από επαγγελματίες του τομέα της υγείας με εξειδίκευση στον τομέα του ηπατονεφρικού συνδρόμου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι απαιτούνται νέα μέτρα προκειμένου να διασφαλιστεί ότι τα οφέλη των φαρμάκων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη συνεχίζουν να υπερτερούν των κινδύνων.

Οι συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία τις ενέκρινε και αποφάνθηκε στις 10 Νοεμβρίου 2022.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Υψηλότερος από τον προηγούμενος γνωστό κίνδυνος αναπνευστικής ανεπάρκειας (σοβαρή αναπνευστική δυσκολία που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή) έχει αναφερθεί κατά τη χρήση φαρμάκων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη για τη θεραπεία του ηπατονεφρικού συνδρόμου τύπου 1 (HRS-1) (νεφρικά προβλήματα σε άτομα με προχωρημένη ηπατική νόσο). Επιπλέον, όταν τα φάρμακα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της συγκεκριμένης νόσου, έχει επίσης διαπιστωθεί νέος κίνδυνος σήψης (όταν τα βακτήρια και οι τοξίνες τους κυκλοφορούν στο αίμα και οδηγούν σε βλάβες οργάνων). Ως εκ τούτου, ο EMA συνιστά τη λήψη διαφόρων μέτρων για τη μείωση των εν λόγω κινδύνων.
- Τα φάρμακα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη, όταν χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HRS τύπου 1, θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με προχωρημένη οξεία επί χρόνια ηπατική νόσο, εκτός εάν αυτό κρίνεται απολύτως απαραίτητο.
- Οι ασθενείς με αναπνευστικά προβλήματα θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για τη διαχείριση της κατάστασής τους πριν από την έναρξη θεραπείας με φάρμακα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστική ανεπάρκεια και λοίμωξη πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες.
- Άλλα συνιστώμενα μέτρα περιλαμβάνουν τη χορήγηση του φαρμάκου ως συνεχή έγχυση ως εναλλακτική λύση στην εφάπαξ ένεση (ένεση μία φορά με την πλήρη δόση).
- Για τυχόν απορίες ή ανησυχίες, οι ασθενείς θα πρέπει να απευθυνθούν στον επαγγελματία του τομέα της υγείας που τους παρακολουθεί.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Υψηλότερος από τον προηγούμενος γνωστό κίνδυνος αναπνευστικής ανεπάρκειας έχει αναφερθεί κατά τη χρήση φαρμάκων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη για τη θεραπεία του ηπατονεφρικού συνδρόμου τύπου 1 (HRS-1). Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί νέος κίνδυνος σήψης με τη χρήση φαρμάκων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη για τη θεραπεία της εν λόγω νόσου.
- Τα φάρμακα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία [κρεατινίνη ορού $\geq 442\mu\text{mol/l}$ ($5,0\text{ mg/dl}$)] και σε ασθενείς με οξεία επί χρόνια ηπατική ανεπάρκεια βαθμού 3 ή/και βαθμολογία του μοντέλου για ηπατική νόσο τελικού σταδίου (MELD) ≥ 39 MELD, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

- Οι ασθενείς με νέα εμφάνιση αναπνευστικών δυσκολιών ή επιδείνωση υφιστάμενης αναπνευστικής νόσου θα πρέπει να σταθεροποιούνται πριν από τη θεραπεία με φάρμακα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν αναπνευστικά συμπτώματα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ανθρώπινης λευκωματίνης, κατά περίπτωση. Εάν τα συμπτώματα είναι σοβαρά ή δεν υποχωρήσουν, τα φάρμακα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη θα πρέπει να διακοπούν.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα λοίμωξης.
- Επιπλέον, οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας μπορούν να εξετάσουν το ενδεχόμενο χορήγησης φαρμάκων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη ως συνεχή ενδοφλέβια έγχυση αντί της εφάπαξ έγχυσης, καθώς η συνεχής έγχυση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων σε σύγκριση με την εφάπαξ ένεση.
- Η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC) θα αποσταλεί σε εύθετο χρόνο στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας που συνταγογραφούν, διαθέτουν ή χορηγούν το φάρμακο. Η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας θα δημοσιευθεί επίσης σε [ειδική σελίδα](#) στον δικτυακό τόπο του EMA.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η τερλιπρεσσίνη είναι ανάλογο της βαζοπρεσσίνης. Αυτό σημαίνει ότι δρα κατά τρόπο παρόμοιο με τη φυσική ορμόνη βαζοπρεσσίνη για να προκαλέσει στένωση ορισμένων αιμοφόρων αγγείων στο σώμα, ιδίως εκείνων που τροφοδοτούν τα όργανα στην κοιλιακή χώρα. Σε ασθενείς με HRS τύπου 1, η αυξημένη αρτηριακή πίεση στο ήπαρ λόγω ηπατικής ανεπάρκειας οδηγεί σε διαστολή των εν λόγω αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα την κακή παροχή αίματος στους νεφρούς. Με τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τα όργανα της κοιλιακής χώρας, η τερλιπρεσσίνη βοηθά στην αποκατάσταση της ροής του αίματος προς τους νεφρούς, βελτιώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη νεφρική λειτουργία.

Η τερλιπρεσσίνη διατίθεται υπό μορφή διαλύματος και σκόνης για διάλυμα, αμφότερα για ενδοφλέβια χρήση.

Τα φάρμακα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη διατίθενται στην πλειονότητα των κρατών μελών της ΕΕ με διάφορες ονομασίες, όπως Glypressin, Terlipressin Acetate και Variquel. Εκτός από την έγκρισή τους για τη θεραπεία του HRS τύπου 1, έχουν επίσης λάβει άδεια κυκλοφορίας σε αρκετά κράτη μέλη της ΕΕ για τη θεραπεία της αιμορραγίας από διογκωμένες φλέβες στη δίοδο μεταξύ του στόματος και του στομάχου (ο οισοφάγος) και ορισμένων μορφών αιμορραγίας που σχετίζονται με χειρουργική επέμβαση.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Κατόπιν αιτήματος της Δανίας, κινήθηκε διαδικασία επανεξέτασης των φαρμάκων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη, σύμφωνα με το [άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), την αρμόδια επιτροπή για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, η οποία διατύπωσε σειρά συστάσεων. Λόγω του ότι όλα τα φάρμακα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας, οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την

αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία και ενέκρινε τη θέση της. Η CMDh είναι οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Δεδομένου ότι η θέση της CMDh εγκρίθηκε με συναίνεση, θα εφαρμοστεί άμεσα από τα κράτη μέλη.