



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2022. november 11.
EMA/862470/2022

Új ajánlások a terlipresszin tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a hepatorenális szindróma kezelésében

2022. szeptember 29-én az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) biztonsági bizottsága (PRAC) új intézkedéseket javasolt a légzési elégtelenség (esetlegesen életveszélyes, súlyos légzési nehézségek) és a szepszis (amikor a baktériumok és toxinjaik a vérben keringenek, ami szervkárosodáshoz vezet) kockázatának csökkentésére terlipresszin tartalmú gyógyszerek 1-es típusú hepatorenális szindrómában (1-es típusú HRS) (előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél fellépő súlyos veseproblémák) szenvedő betegeknél történő alkalmazása esetén.

Az új intézkedések közé tartozik a kísérőiratok kiegészítése a terlipresszin tartalmú gyógyszerek alkalmazásának kerülésére vonatkozó figyelmeztetéssel előrehaladott, krónikus májbetegségekre rakódott akut májelégtelenségben (hirtelen súlyosbodó májbetegség) vagy előrehaladott veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Légzési problémákkal küzdő betegeknek a terlipresszin tartalmú gyógyszerek alkalmazásának megkezdése előtt kezelést kell kapniuk az állapotukra. A kezelés alatt és után rendszeresen ellenőrizni kell, hogy nem alakulnak-e ki a betegeknél légzési elégtelenség és fertőzés jelei, illetve tünetei.

Ezenfelül az egészségügyi szakemberek mérlegelhetik a terlipresszin tartalmú gyógyszerek folyamatos vénás infúzióban történő beadását a bólusz injekcióban (a teljes adag beadása egyetlen injekcióban) történő alkalmazás helyett, mivel ez csökkentheti a súlyos mellékhatások kockázatát.¹

Az ajánlások a rendelkezésre álló adatok, köztük egy olyan, 1-es típusú HRS-ben szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatból² származó eredmények PRAC általi áttekintését követik, amely azt mutatta, hogy a terlipresszin tartalmú gyógyszerekkel kezelt betegeknél az első adag beadását követő 90 napon belül nagyobb valószínűséggel alakulnak ki légzőszervi betegségek, illetve következik be légzőszervi betegségek miatt elhalálozás, mint a placebót (hatóanyag nélküli kezelést) kapott betegeknél.

Bár a légzési elégtelenség a terlipresszin tartalmú gyógyszerek ismert mellékhatása, a légzési elégtelenségnek a vizsgálatban megfigyelt gyakorisága magasabb volt (11%) a kísérőiratokban korábban jelentettnél. Ezenfelül a vizsgálat a terlipresszin karon a betegek 7%-ánál számolt be szepsziszről, míg a placebót kapott csoportban senkinek az esetében sem.

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



Az adatok korlátozottak voltak, például különbségek merültek fel a terlipresszin klinikai vizsgálatokban, illetve a klinikai gyakorlatban történő alkalmazásának módja között. Miután más rendelkezésre álló adatokkal együtt megvizsgálta ezeket a korlátokat, és konzultációt folytatott a hepatorenális szindróma területén szakértelemmel rendelkező egészségügyi szakemberekből álló szakértői csoporttal, a PRAC megállapította, hogy új intézkedésekre van szükség annak biztosítása érdekében, hogy a terlipresszin tartalmú gyógyszerek előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat.

A PRAC ajánlásait továbbították a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja - Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) részére, amely jóváhagyta azokat, és 2022. november 10-én elfogadta álláspontját.

Tájékoztató a betegek számára

- A korábban ismertekhez képest nagyobb arányban jelentettek légzési elégtelenséget (esetlegesen életveszélyes, súlyos légzési nehézség), amikor terlipresszin tartalmú gyógyszereket alkalmaztak az 1-es típusú hepatorenális szindróma (1-es típusú HRS) kezelésére (veseproblémák előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél). Ezenfelül a szepszis (amikor a baktériumok és toxinjaik a vérben keringenek, ami szervkárosodáshoz vezet) új kockázatát is azonosították ennek a betegségnek terlipresszin tartalmú gyógyszerek alkalmazásával történő kezelése során. Az EMA ezért több intézkedést is javasol e kockázatok csökkentése érdekében.
- Az 1-es típusú HRS kezelésében kerülni kell a terlipresszin tartalmú gyógyszerek alkalmazását előrehaladott veseelégtelenségben és előrehaladott, krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenségben szenvedő betegeknél, kivéve, ha azt feltétlenül szükségesnek tartják.
- Légzési problémákkal küzdő betegeknek a terlipresszin tartalmú gyógyszerekkel végzett kezelés megkezdése előtt kezelést kell kapniuk az állapotukra.
- A kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell, hogy nem alakul-e ki légzési elégtelenség, illetve fertőzés a betegeknél, és szükség szerint kezelni kell ezeket.
- Az egyéb javasolt intézkedések közé tartozik a gyógyszer folyamatos infúzióban történő beadása a bólusz injekció helyett (amikor a teljes adagot egyetlen injekcióban adják be).
- Amennyiben a betegeknél kérdéseik vagy aggályaik merülnének fel, forduljanak az őket kezelő egészségügyi szakemberhez.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

- A korábban ismertekhez képest nagyobb arányban jelentettek légzési elégtelenséget, amikor terlipresszin tartalmú gyógyszereket alkalmaztak 1-es típusú hepatorenális szindróma (1-es típusú HRS) kezelésére. Ezenfelül a szepszis új kockázatát is azonosították ennek a betegségnek terlipresszin tartalmú gyógyszerek alkalmazásával történő kezelése során.
- A terlipresszin tartalmú gyógyszerek alkalmazását kerülni kell előrehaladott vesekárosodásban szenvedő betegeknél (akiknél a szérumkreatinin-szint $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)), valamint 3. fokozatú, krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenségben és/vagy ≥ 39 MELD-pontszámú, végstádiumú májbetegségben szenvedő betegeknél, kivéve, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat.
- Azoknak a betegeknél az állapotát, akiknél újonnan kialakuló légzési nehézség áll fenn vagy akiknek a fennálló légzőszervi betegsége súlyosbodik, a terlipresszin tartalmú gyógyszerekkel végzett kezelés előtt stabilizálni kell, és ezeket a betegeket a kezelés alatt szoros megfigyelés alatt

kell tartani. Ha a betegnél légzőszervi tünetek jelentkeznek, adott esetben mérlegelni kell a humán albumin dózisának csökkentését. Amennyiben a tünetek súlyosak vagy nem szűnnek meg, a terlipresszin tartalmú gyógyszerek adását le kell állítani.

- A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a fertőzés tüneteinek észlelése érdekében.
- Ezenfelül az egészségügyi szakemberek mérlegelhetik a terlipresszin tartalmú gyógyszerek folyamatos vénás infúzióban történő beadását a bólusz injekcióban történő alkalmazás helyett, mivel a bólusz injekcióval összehasonlítva a folyamatos infúzió csökkentheti a súlyos nemkívánatos események kockázatát.
- Megfelelő időben egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen közleményt (DHPC) fogunk küldeni a gyógyszert felíró, kiadó vagy alkalmazó egészségügyi szakembereknek. A közleményt közzétesszük az EMA honlapjának [erre a célra fenntartott oldalán](#) is.

További információk a gyógyszerről

A terlipresszin egy vazopresszin-analóg. Ez azt jelenti, hogy hasonló módon fejti ki hatását, mint a természetes vazopresszin hormon, azaz a szervezet bizonyos – különösen a hasi szerveket ellátó – vérereinek szűkülését okozza. Az 1-es típusú HRS-ben szenvedő betegeknél a májelégtelenség miatt a májban megemelkedett vérnyomás ezeknek a vérereknek a kitágulásához vezet, ami a vese elégtelen vérellátását eredményezi. A hasi szerveket ellátó vérerek szűkítésével a terlipresszin segít helyreállítani a vesék vérellátását, és ezáltal javítja a vesefunkciót.

A terlipresszin oldat és oldat készítéséhez használatos por formájában kapható, és mindkettő intravénás alkalmazásra szolgál.

A terlipresszin tartalmú gyógyszerek az EU tagállamainak többségében kaphatók, ahol különböző nevek alatt – például Glypressin, Terlipressin Acetate és Variquel – forgalmazzák őket. Az 1-es típusú HRS kezelésére történő engedélyezésük mellett számos EU-tagállamban a száj és a gyomor közötti átmenetben (a nyelőcsőben) kialakult, megnagyobbodott vénákból származó vérzésnek, valamint a műtéthez társuló vérzés bizonyos formáinak a kezelésére is engedélyezték őket.

További információ az eljárásról

A terlipresszin tartalmú gyógyszerek felülvizsgálata Dánia kérelme alapján kezdődött, a [2001/83/EK irányelv 31. cikke](#) szerint.

A felülvizsgálatot a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek biztonságossági kérdéseinek értékeléséért felelős bizottság végezte, amely egy sor ajánlást adott ki. Mivel az összes terlipresszin tartalmú gyógyszert nemzeti szinten engedélyezték, a PRAC ajánlásait továbbították a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja - Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) részére, amely elfogadta az álláspontját. A CMDh egy, az Európai Unió (EU) tagállamait, valamint Izlandot, Liechtensteint és Norvégiát képviselő testület. Az EU-ban nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezett gyógyszerek harmonizált biztonsági színvonalának biztosításáért felelős.

Mivel a CMDh álláspontját konszenzussal fogadták el, azt a tagállamok közvetlenül hajtják végre.