



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 novembre 2022
EMA/862470/2022

Nuove raccomandazioni per i medicinali contenenti terlipressina nel trattamento della sindrome epatorenale

Il 29 settembre 2022 il comitato per la sicurezza (PRAC) dell'EMA ha raccomandato nuove misure per ridurre il rischio di insufficienza respiratoria (gravi, potenzialmente letali difficoltà respiratorie) e sepsi (in cui nel circolo sanguigno sono presenti batteri e le relative tossine che causano danni agli organi) nella somministrazione di medicinali contenenti terlipressina in pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1 (HRS di tipo 1) che comporta gravi problemi renali in caso di malattia epatica avanzata.

Le nuove misure comprendono l'aggiunta alle informazioni sul prodotto dell'avvertenza di evitare l'uso di medicinali contenenti terlipressina in pazienti con malattia epatica acuta su cronica in stadio avanzato (malattia epatica che peggiora improvvisamente) o insufficienza renale avanzata. Ai pazienti con problemi respiratori deve essere somministrato un trattamento per gestire tale affezione prima di iniziare la terapia con medicinali contenenti terlipressina. Durante e dopo il trattamento i pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di insufficienza respiratoria e infezione.

Inoltre, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione la somministrazione di medicinali contenenti terlipressina mediante infusione continua (flebo) in vena in alternativa alla somministrazione in bolo (dose intera iniettata in un'unica soluzione), in quanto tale precauzione può ridurre il rischio di effetti indesiderati gravi. ⁽¹⁾

Le raccomandazioni fanno seguito alla revisione dei dati disponibili da parte del PRAC, compresi i risultati di una sperimentazione clinica ⁽²⁾ effettuata su pazienti con HRS di tipo 1 in base alla quale i pazienti trattati con medicinali contenenti terlipressina avevano maggiori probabilità di insorgenza di disturbi respiratori e di decesso entro 90 giorni dalla prima dose rispetto a coloro ai quali era stato somministrato placebo (un trattamento fittizio).

Sebbene l'insufficienza respiratoria sia un effetto indesiderato noto dei medicinali contenenti terlipressina, la frequenza di tale effetto osservata nello studio era maggiore (11 %) di quanto riferito in precedenza nelle informazioni sul prodotto. Inoltre, lo studio ha riferito sepsi nel 7 % dei pazienti nel braccio trattato con terlipressina rispetto a nessuno nel gruppo con placebo.

I dati erano soggetti a limitazioni, dovute ad esempio alle differenze nel modo in cui terlipressina è stata utilizzata nelle sperimentazioni rispetto alla pratica clinica. Dopo aver considerato le suddette

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



limitazioni insieme ad altri dati disponibili e aver consultato un gruppo di esperti composto da operatori sanitari specializzati nella sindrome epatorenale, il PRAC ha concluso che erano necessarie nuove misure per garantire che i benefici dei medicinali contenenti terlipressina continuino a essere superiori ai rischi.

Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh), che le ha approvate e ha adottato una posizione il 10 novembre 2022.

Informazioni per i pazienti

- È stato segnalato un rischio più elevato rispetto a quanto precedentemente noto di insufficienza respiratoria (grave difficoltà respiratoria potenzialmente pericolosa per la vita) con la somministrazione di medicinali contenenti terlipressina per il trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1 (HRS di tipo 1) che comporta problemi renali in persone con malattia epatica avanzata. Inoltre, è stato individuato un nuovo rischio di sepsi (in cui nel circolo sanguigno sono presenti batteri e le relative tossine che causano danni agli organi) nella somministrazione di medicinali contenenti terlipressina per il trattamento di questa malattia. L'EMA raccomanda pertanto diverse misure per attenuare tali rischi.
- I medicinali contenenti terlipressina per il trattamento dell'HRS di tipo 1 devono essere evitati nei pazienti con insufficienza renale avanzata e nei pazienti con malattia epatica acuta su cronica in fase avanzata, a meno che non siano considerati assolutamente necessari.
- Ai pazienti con problemi respiratori deve essere somministrato un trattamento per gestire tale affezione prima di iniziare la terapia con medicinali contenenti terlipressina.
- Prima e durante il trattamento i pazienti devono essere monitorati per rilevare l'eventuale insorgenza di insufficienza respiratoria e di infezione e devono essere trattati secondo necessità.
- Altre misure raccomandate comprendono la somministrazione del medicinale sotto forma di infusione continua in alternativa all'iniezione in bolo (dose completa iniettata in una sola volta).
- I pazienti che desiderano maggiori informazioni o che nutrono perplessità possono rivolgersi a un operatore sanitario di fiducia.

Informazioni per gli operatori sanitari

- È stato segnalato un rischio più elevato di insufficienza respiratoria rispetto a quanto precedentemente noto con la somministrazione di medicinali contenenti terlipressina per il trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1 (HRS di tipo 1). Inoltre, è stato individuato un nuovo rischio di sepsi nella somministrazione di medicinali contenenti terlipressina per il trattamento di questa malattia.
- I medicinali contenenti terlipressina devono essere evitati nei pazienti con disfunzione renale avanzata [creatinina sierica $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL)] e nei pazienti con insufficienza epatica acuta su cronica di grado 3 e/o punteggio MELD ≥ 39 , a meno che i benefici non superino i rischi.
- I pazienti con nuova insorgenza di difficoltà respiratorie o peggioramento di una malattia respiratoria esistente devono essere stabilizzati prima del trattamento con medicinali contenenti terlipressina ed essere attentamente monitorati durante tale trattamento. Se i pazienti sviluppano sintomi respiratori deve essere presa in considerazione, se del caso, una riduzione della dose di

albumina umana. Se i sintomi sono gravi o non si risolvono, i medicinali contenenti terlipressina devono essere sospesi.

- I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali sintomi di infezione.
- Inoltre, in alternativa all'iniezione in bolo, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione la somministrazione di medicinali contenenti terlipressina sotto forma di infusione endovenosa continua in quanto può ridurre il rischio di eventi avversi gravi rispetto all'iniezione in bolo.
- Una comunicazione diretta agli operatori sanitari sarà trasmessa a tempo debito agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano il medicinale. La suddetta comunicazione sarà inoltre pubblicata su una [pagina dedicata](#) del sito web dell'EMA.

Maggiori informazioni sul medicinale

Terlipressina è un analogo della vasopressina. Ciò significa che agisce in modo simile all'ormone naturale vasopressina per causare il restringimento di taluni vasi sanguigni nell'organismo, in particolare quelli che irrorano gli organi addominali. Nei pazienti con HRS di tipo 1 l'aumento della pressione sanguigna a livello del fegato dovuto a insufficienza epatica comporta la dilatazione di questi vasi sanguigni, con conseguente scarso apporto di sangue ai reni. Restringendoli, terlipressina contribuisce a ripristinare il flusso sanguigno ai reni, migliorando in tal modo la funzione renale.

Terlipressina è disponibile come soluzione e polvere per soluzione, entrambe per uso endovenoso.

I medicinali contenenti terlipressina sono disponibili nella maggior parte degli Stati membri dell'UE con diverse denominazioni tra cui Glipressina, Terlipressina acetato e Variquel. Oltre che per l'HRS di tipo 1 sono autorizzati in diversi Stati membri dell'UE anche per il trattamento del sanguinamento da vene ingrossate nell'esofago e per talune forme di emorragia associate a intervento chirurgico.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione dei medicinali contenenti terlipressina è stata avviata su richiesta della Danimarca ai sensi dell'[articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#).

Il riesame è stato effettuato innanzitutto dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Poiché i medicinali contenenti terlipressina sono tutti autorizzati a livello nazionale, le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh), che ha adottato una posizione. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali nell'UE.

Poiché è stata adottata all'unanimità, la posizione del CMDh sarà attuata direttamente dagli Stati membri.