



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2022 m. lapkričio 11 d.
EMA/862470/2022

Naujos rekomendacijos dėl vaistų, kurių sudėtyje yra terlipresino, vartojimo gydant hepatorenalinį sindromą

2022 m. rugsėjo 29 d. EMA Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) rekomendavo naujas priemones, kuriomis būtų sumažinta kvėpavimo nepakankamumo (sunkių pavojų gyvybei galinčių kelti kvėpavimo sutrikimų) ir sepsio (kai bakterijos ir jų toksinai patenka į kraujo apytaką ir dėl to pažeidžiami organai) rizika, kai vaistai, kurių sudėtyje yra terlipresino, vartojami 1-ojo tipo hepatorenaliniu sindromu (1-ojo tipo HRS) sergantiems žmonėms (sunkūs inkstų sutrikimai, pasireiškiantys pažengusios stadijos kepenų liga sergantiems žmonėms).

Naujosios priemonės, be kita ko, yra vaisto informacinių dokumentų papildymas įspėjimu neskirti vaistų, kurių sudėtyje yra terlipresino, pacientams, sergantiems pažengusios stadijos ūmine lėtine kepenų liga (staiga pasunkėjusi kepenų liga) arba paūmėjusiu inkstų nepakankamumu. Prieš pradėdant gydymą vaistais, kurių sudėtyje yra terlipresino, kvėpavimo sutrikimų turintiems pacientams reikia skirti gydymą jų būklei kontroliuoti. Gydymo metu ir jį užbaigus, reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia kvėpavimo nepakankamumo ir infekcijos požymių ir simptomų.

Be to, sveikatos priežiūros specialistai gali apsvarstyti galimybę vaistus, kurių sudėtyje yra terlipresino, skirti kaip nepertraukiamą intraveninę (į veną lašinamą) infuziją, kaip alternatyvą boliusinei injekcijai (kai visa dozė sušvirkščinama vienu kartu), nes tai gali sumažinti sunkaus šalutinio poveikio riziką.¹

Šios rekomendacijos parengtos po to, kai PRAC peržiūrėjo turimus duomenis, įskaitant klinikinio tyrimo², kuriame dalyvavo 1 tipo HRS sergantys pacientai, rezultatus; atlikus šį tyrimą, nustatyta, kad per 90 dienų nuo pirmos dozės pavartojimo kvėpavimo sistemos sutrikimai dažniau pasireiškė ir mirė pacientai, gydyti vaistais, kurių sudėtyje yra terlipresino, nei pacientai, kuriems buvo skiriamas placebo (preparatas be veikliosios medžiagos).

Nors kvėpavimo nepakankamumas yra žinomas vaistų, kurių sudėtyje yra terlipresino, šalutinis poveikis, atliekant tyrimą nustatytas kvėpavimo nepakankamumo dažnio rodiklis buvo didesnis (11 proc.), nei nurodytas anksčiau preparato informaciniuose dokumentuose. Be to, atliekant tyrimą sepsis nustatytas 7 proc. terlipresino atšakos pacientų ir nė vienam iš placebo grupės pacientų.

Duomenys turėjo tam tikrų trūkumų, pvz., skyrėsi terlipresino vartojimas klinikiniuose tyrimuose, palyginti su klinicine praktika. Apsvarstęs šiuos trūkumus kartu su kitais turimais duomenimis ir

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



pasikonsultavęs su ekspertų grupe, sudaryta iš sveikatos priežiūros specialistų, turinčių ekspertinių žinių hepatorenaliniam sindromui srityje, PRAC padarė išvadą, kad reikalingos naujos priemonės, jog vaistų, kurių sudėtyje yra terlipresino, nauda ir toliau būtų didesnė už jų keliamą riziką.

PRAC rekomendacijos nusiųstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)), kuri jas patvirtino ir 2022 m. lapkričio 10 d. priėmė savo nuomonę.

Informacija pacientams

- Vartojant vaistus, kurių sudėtyje yra terlipresino, 1 tipo hepatorenaliniam sindromui (1 tipo HRS) (inkstų sutrikimai, pasireiškiantys pažengusios stadijos kepenų liga sergantiems žmonėms) gydyti, buvo pranešta apie didesnę nei anksčiau žinomą kvėpavimo nepakankamumo (labai pasunkėjusio kvėpavimo, kuris gali kelti grėsmę gyvybei) riziką. Be to, šios ligos gydymui vartojant vaistus, kurių sudėtyje yra terlipresino, taip pat nustatyta nauja sepsio (kai bakterijos ir jų toksinai patenka į kraujotaką ir dėl to pažeidžiami organai) rizika. Todėl EMA rekomenduoja kelias priemones šiai rizikai sumažinti.
- Gydant 1 tipo HRS, vaistų, kurių sudėtyje yra terlipresino, reikėtų vengti pacientams, kuriems nustatytas paūmėjęs inkstų nepakankamumas, ir pacientams, sergantiems pažengusios stadijos ūmine lėtine kepenų liga, nebent tai būtų absoliučiai būtina.
- Prieš pradėdant gydymą vaistais, kurių sudėtyje yra terlipresino, kvėpavimo sutrikimų turintiems pacientams reikia skirti gydymą jų būklei kontroliuoti.
- Prieš pradėdant gydymą ir gydymo laikotarpiu reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia kvėpavimo nepakankamumas ir infekcija, ir, prireikus, taikyti atitinkamą gydymą.
- Kitos rekomenduojamos priemonės – tai nepertraukiama vaisto infuzija, kaip boliuso injekcijos (kai visa dozė sušvirkščijama vienu kartu) alternatyva.
- Iškilus klausimams ar abejonėms, pacientai turėtų pasitarti su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- 1 tipo hepatorenaliniam sindromui (1 tipo HRS) gydyti skiriant vaistus, kurių sudėtyje yra terlipresino, nustatyta didesnė nei anksčiau žinoma kvėpavimo nepakankamumo rizika. Be to, šios ligos gydymui vartojant vaistus, kurių sudėtyje yra terlipresino, nustatyta nauja sepsio rizika.
- Vaistų, kurių sudėtyje yra terlipresino, reikėtų vengti pacientams, kuriems diagnozuotas pažengusios stadijos inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino koncentracija serume $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ ($5,0 \text{ mg/dl}$)), ir pacientams, kuriems diagnozuotas 3 laipsnio ūminis lėtinis kepenų nepakankamumas ir (arba) galutinės stadijos kepenų ligos modelis ≥ 39 pagal MELD skalę, nebent nauda yra didesnė už riziką.
- Prieš pradėdant gydymą vaistais, kurių sudėtyje yra terlipresino, pacientų, kuriems pirmą kartą pasireiškia kvėpavimo sunkumai arba kurių kvėpavimo liga sunkėja, būklę reikia stabilizuoti, ir gydymo laikotarpiu juos reikia atidžiai stebėti. Jei pacientui atsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų, prireikus, reikia mažinti žmogaus albumino dozę. Jei simptomai sunkūs arba neišnyksta, vaistų, kurių sudėtyje yra terlipresino, vartojimą reikia nutraukti.
- Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia infekcijos simptomų.

- Be to, sveikatos priežiūros specialistai gali apvarstyti galimybę vaistus, kurių sudėtyje yra terlipresino, skirti kaip nepertraukiamą intraveninę infuziją, kaip alternatyvą boliuso injekcijai, nes atliekant nepertraukiamą infuziją gali sumažėti sunkaus šalutinio poveikio rizika.
- Reikiamu laiku sveikatos priežiūros specialistams, kurie išrašo, išduoda arba skiria šį vaistą, bus išsiųstas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC). DHPC taip pat bus paskelbtas tam skirtame EMA svetainės [tinklapyje](#).

Daugiau informacijos apie vaistą

Terlipresinas yra vazopresino analogas. Tai reiškia, kad jis veikia panašiai kaip natūralus hormonas vazopresinas, kurio veikiamos susiaurėja tam tikros organizmo kraujagyslės, ypač tos, kurios krauju aprūpina pilvo organus. 1 tipo HRS sergantiems pacientams dėl kepenų nepakankamumo padidėjus kraujospūdžiui kepenyse, šios kraujagyslės išsiplėčia, ir dėl to inkstai nepakankamai aprūpinami krauju. Susiaurindamas pilvo organus aprūpinančias kraujagysles, terlipresinas padeda atkurti kraujo tėkmę į inkstus, ir taip inkstų funkcija pagerėja.

Terlipresinas tiekiamas tirpalo ir miltelių tirpalui ruošti forma. Abu jie lašinami į veną.

Vaistų, kurių sudėtyje yra terlipresino, galima įsigyti daugelyje ES valstybių narių įvairiais pavadinimais, įskaitant Glypressin, Terlipressin Acetate ir Variquel. Šis vaistas įregistruotas ne tik 1 tipo HRS gydymui. Keliose ES valstybėse narėse jis įregistruotas ir kaip vaistas, skirtas kraujavimui iš išsiplėtusių venų, esančių tarp burnos ir skrandžio (stemplės), ir tam tikrų formų kraujavimui operacijų metu stabdyti.

Daugiau informacijos apie procedūrą

Vaistų, kurių sudėtyje yra terlipresino, peržiūra buvo pradėta Danijos prašymu, vadovaujantis [Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu](#).

Peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) – komitetas, atsakingas už žmonėms skirtų vaistų saugumo klausimų vertinimą. Jis parengė keletą rekomendacijų. Kadangi visi vaistai, kurių sudėtyje yra terlipresino, įregistruoti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)), kuri priėmė savo nuomonę. CMD(h) – tai institucija, atstovaujanti ES valstybių narių, taip pat Islandijos, Lichtenšteino ir Norvegijos interesams. Ji užtikrina, kad visoje ES vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruotiems vaistams būtų taikomi suderinti saugumo standartai.

Kadangi CMD(h) nuomonė buvo priimta bendru sutarimu, ją tiesiogiai įgyvendins valstybės narės.