



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2022. gada 11. novembris  
EMA/862470/2022

## Jauni ieteikumi terlipresīnu saturošām zālēm hepatorenālā sindroma ārstēšanā

EMA Drošuma komiteja (PRAC) 2022. gada 29. septembrī ieteica jaunus pasākumus, lai mazinātu elpošanas mazspējas (smagu elpošanas grūtību, kas var būt dzīvībai bīstamas) un sepses (kad baktērijas un to toksīni cirkulē asinīs, izraisot orgānu bojājumus) risku, lietojot terlipresīnu saturošas zāles cilvēkiem ar 1. tipa hepatorenālo sindromu (1. tipa HRS) (nopietnu nieru problēmu cilvēkiem ar progresējošu aknu slimību).

Jaunie pasākumi ietver brīdinājuma pievienošanu zāļu aprakstā izvairīties no terlipresīnu saturošu zāļu lietošanas pacientiem ar progresējošu akūtu hronisku aknu slimību (aknu slimību, kas pēkšņi progresē) vai progresējošu nieru mazspēju. Pacientiem ar elpošanas traucējumiem pirms terlipresīnu saturošu zāļu lietošanas uzsākšanas ir jāsaņem terapija savas slimības kontrolei. Ārstēšanas laikā un pēc tās jānovēro, vai pacientiem nerodas elpošanas ceļu mazspējas un infekcijas pazīmes un simptomi.

Turklāt veselības aprūpes speciālisti var apsvērt terlipresīnu saturošu zāļu ievadīšanu nepārtrauktas infūzijas veidā (pa pilienam) vēnā kā alternatīvu bolus injekcijai (pilnai devai, ko injicē vienā piegājienā), jo tas var samazināt smagu blakusparādību risku<sup>1</sup>.

Ieteikumi atbilst PRAC pārskatam par pieejamajiem datiem, tostarp rezultātiem no klīniska pētījuma<sup>2</sup>, kurā iesaistīti pacienti ar 1. tipa HRS, kas liecina, ka pacientiem, kurus ārstēja ar terlipresīnu saturošām zālēm, 90 dienu laikā pēc pirmās devas lietošanas ir lielāka iespējamība sagaidīt letālu iznākumu no elpošanas traucējumiem nekā pacientiem, kuri saņēma placebo (fiktīvu ārstēšanu).

Lai gan elpošanas mazspēja ir zināma terlipresīnu saturošu zāļu blakusparādība, pētījumā novērotais elpošanas traucējumu biežums bija lielāks (11 %), nekā iepriekš ziņots zāļu aprakstā. Turklāt pētījumā ziņoja par sepsi 7 % pacientu terlipresīna grupā salīdzinājumā ar nevienu pacientu placebo grupā.

Datiem bija ierobežojumi, piemēram, atšķirības terlipresīna lietošanā klīniskajos pētījumos, salīdzinot ar klīnisko praksi. Pēc šo ierobežojumu izvērtēšanas kopā ar citiem pieejamajiem datiem un apspriedēm ar ekspertu grupu, kuras sastāvā bija veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi hepatorenālā sindroma jomā, PRAC secināja, ka ir nepieciešami jauni pasākumi, lai nodrošinātu, ka terlipresīnu saturošo zāļu sniegtie ieguvumi joprojām pārsniedz to radītos riskus.

<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



PRAC ieteikumi tika nosūtīti Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (CMDh), kas tos apstiprināja un savu nostāju pieņēma 2022. gada 10. novembrī.

### **Informācija pacientiem**

- Lietojot terlipresīnu saturošas zāles 1. tipa hepatorenālā sindroma (1. tipa HRS) (nieru darbības traucējumu cilvēkiem ar progresējošu aknu slimību) ārstēšanai, ir ziņots par lielāku nekā iepriekš zināmu elpošanas mazspējas (smaga elpošanas traucējuma, kas var būt dzīvībai bīstams) risku. Turklāt, lietojot terlipresīnu saturošas zāles šīs slimības ārstēšanai, tika konstatēts jauns sepses risks (kad baktērijas un to toksīni cirkulē asinīs, izraisot orgānu bojājumus). Tāpēc EMA iesaka vairākus pasākumus šo risku mazināšanai.
- No terlipresīnu saturošām zālēm, ko lieto 1. tipa HRS ārstēšanai, ir jāizvairās pacienti ar progresējušu nieru mazspēju un pacientiem ar progresējošu akūtu hronisku aknu slimību, ja vien tas netiek uzskatīts par absolūti nepieciešamu.
- Pacientiem ar elpošanas traucējumiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar terlipresīnu saturošām zālēm ir jāsaņem terapija savas slimības kontrolei.
- Pirms ārstēšanas un tās laikā pacienti ir jānovēro, vai viņiem nerodas elpceļu mazspēja un infekcija, un pēc vajadzības viņi jāārstē.
- Citi ieteiktie pasākumi ietver zāļu ievadīšanu nepārtrauktas infūzijas veidā kā alternatīvu "bolus" injekcijai (pilnas devas injicēšanai vienā piegājienā).
- Pacientiem, kuriem rodas jebkādi jautājumi vai bažas, jākonsultējas ar veselības aprūpes speciālistu.

### **Informācija veselības aprūpes speciālistiem**

- Lietojot terlipresīnu saturošas zāles 1. tipa hepatorenālā sindroma (1. tipa HRS) ārstēšanai, ir ziņots par augstāku elpceļu mazspējas risku, nekā iepriekš bija zināms. Lietojot terlipresīnu saturošas zāles šīs slimības ārstēšanai, tika konstatēts arī jauns sepses risks.
- No terlipresīnu saturošām zālēm ir jāizvairās pacienti ar progresējošu nieru disfunkciju (kreatinīna līmenis serumā  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) un pacientiem ar 3. pakāpes akūtu vai hronisku aknu mazspēju un/vai aknu slimības beigu stadijas (MELD) modeli  $\geq 39$  MELD punktiem, ja vien ieguvumi neatsver riskus.
- Pirms ārstēšanas ar terlipresīnu saturošām zālēm ir jāstabilizē pacienti ar pirmreizējiem elpošanas traucējumiem vai esošās elpošanas slimības progresēšanu, un ārstēšanas laikā viņi ir rūpīgi jānovēro. Ja pacientiem parādās elpošanas traucējumu simptomi, nepieciešamības gadījumā jāapsver iespēja samazināt cilvēka albumīna devu. Ja simptomi ir smagi vai nemazinās, terlipresīnu saturošo zāļu lietošana ir jāpārtrauc.
- Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas infekcijas simptomi.
- Turklāt veselības aprūpes speciālisti var apsvērt terlipresīnu saturošu zāļu lietošanu nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā kā alternatīvu bolus injekcijai, jo nepārtraukta infūzija var samazināt smagu blakusparādību risku, salīdzinot ar "bolus" injekciju.

- Tiešs paziņojums veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*) drīzumā tiks nosūtīts veselības aprūpes speciālistiem, kuri izraksta, izsniedz vai ievada šīs zāles. *DHPC* tiks publicēts arī [īpašā lapā](#) EMA tīmekļa vietnē.

---

## Papildinformācija par zālēm

Terlipresīns ir vazopresīna analogs. Tas nozīmē, ka tas darbojas līdzīgi dabiskajam hormonam vazopresīnam, kā rezultātā organismā sašaurinās noteikti asinsvadi, jo īpaši tie, kas apgādā vēdera orgānus. Pacientiem ar 1. tipa HRS paaugstināts asinsspiediens aknās aknu mazspējas dēļ izraisa šo asinsvadu paplašināšanos, kā rezultātā ir traucēta asinsapgāde nierēm. Sašaurinot asinsvadus, kas apgādā vēdera orgānus, terlipresīns palīdz atjaunot asins plūsmu nierēs, tādējādi uzlabojot nieru funkciju.

Terlipresīns ir pieejams kā šķīdums un pulveris šķīduma pagatavošanai, abi paredzēti intravenozai lietošanai.

Terlipresīnu saturošas zāles ir pieejamas lielākajā daļā ES dalībvalstu un ar dažādiem nosaukumiem, tostarp *Glypresin*, *Terlipresin Acetate* un *Varquel*. Papildus reģistrācijai 1. tipa HRS ārstēšanai šīs zāles ir reģistrētas vairākās ES dalībvalstīs asiņošanas ārstēšanai no paplašinātām vēnām pārejā no mutes uz kuņģi (barības vadā), kā arī noteiktu asiņošanas veidu ārstēšanai saistībā ar operācijām.

## Vairāk par procedūru

Terlipresīnu saturošo zāļu pārskatīšanu uzsāka pēc Dānijas pieprasījuma saskaņā ar [Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu](#).

Pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīga komiteja un kas sagatavoja ieteikumu kopu. Tā kā visas terlipresīnu saturošās zāles ir reģistrētas valsts līmenī, *PRAC* ieteikumus nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*), kas pieņēma savu nostāju. *CMDh* ir iestāde, kas pārstāv ES dalībvalstis, Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju. Tā ir atbildīga par drošības standartu harmonizēšanu zālēm, kas apstiprinātas ar nacionālajām procedūrām visā ES.

Tā kā *CMDh* nostāju pieņēma vienprātīgi, dalībvalstis to tieši īsteno.