



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 listopada 2022 r.  
EMA/862470/2022

## Nowe zalecenia dotyczące stosowania leków zawierających terlipresynę w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego

W dniu 29 września 2022 r. działający przy EMA Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) zalecił wprowadzenie nowych środków mających na celu zmniejszenie ryzyka niewydolności oddechowej (poważne trudności w oddychaniu, które mogą zagrażać życiu) i posocznicy (stan, w którym we krwi krążącej znajdują się bakterie i ich toksyny, co prowadzi do uszkodzenia narządów) w przypadku stosowania leków zawierających terlipresynę u osób z zespołem wątrobowo-nerkowym typu 1 (HRS typu 1) (poważne zaburzenie czynności nerek u osób z zaawansowaną chorobą wątroby).

Nowe środki obejmują dodanie do druków informacyjnych ostrzeżenia dotyczącego unikania stosowania leków zawierających terlipresynę u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą zaostrzoną niewydolnością wątroby (nagłe pogorszenie choroby wątroby) lub zaawansowaną niewydolnością nerek. Pacjenci z zaburzeniami oddychania powinni zostać poddani leczeniu w celu opanowania choroby przed rozpoczęciem przyjmowania leków zawierających terlipresynę. W trakcie leczenia i po jego zakończeniu pacjentów należy monitorować pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności oddechowej i zakażenia.

Ponadto osoby należące do fachowego personelu medycznego mogą rozważyć podawanie leków zawierających terlipresynę w ciągłym wlewie dożylnym (kroplówce) jako alternatywę dla podawania leku we wstrzyknięciu w dawce uderzeniowej (bolus, pełna dawka wstrzykiwana jednorazowo), ponieważ może to zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.<sup>1</sup>

Zalecenia te są efektem dokonanego przez PRAC przeglądu dostępnych danych, w tym wyników badania klinicznego<sup>2</sup> z udziałem chorych z HRS typu 1 wskazujących na to, że u pacjentów, u których stosowane są leki zawierające terlipresynę prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń oddechowych i zgonu w ich następstwie było większe w ciągu 90 dni od podania pierwszej dawki niż u pacjentów, którym podano placebo (leczenie pozorowane).

Chociaż niewydolność oddechowa jest znanym działaniem niepożądanym leków zawierających terlipresynę, częstość jej występowania zaobserwowana w tym badaniu była wyższa (11%) niż podana

<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

**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](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



wcześniej w informacji o produkcie. Ponadto w badaniu zgłoszono posocznicę u 7% pacjentów w grupie leczonej terlipresyną i u żadnego pacjenta w grupie otrzymującej placebo.

Dane te miały ograniczenia, takie jak różnice w sposobie stosowania terlipresyny w badaniach klinicznych w porównaniu z praktyką kliniczną. Po uwzględnieniu tych ograniczeń i innych dostępnych danych oraz po konsultacji z grupą ekspertów złożoną z przedstawicieli fachowego personelu medycznego posiadających doświadczenie i wiedzę specjalistyczną w zakresie leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego PRAC stwierdził, że konieczne jest podjęcie nowych środków w celu zapewnienia, że korzyści związane ze stosowaniem leków zawierających terlipresynę będą nadal przewyższać ryzyko.

Zalecenia PRAC zostały przesłane do Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CMDh), która je zaaprobowała i przyjęła stanowisko w tej sprawie w dniu 10 listopada 2022 r.

### **Informacje dla pacjentów**

- W przypadku stosowania leków zawierających terlipresynę w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1 (HRS typu 1) (zaburzenie czynności nerek u osób z zaawansowaną chorobą wątroby) zgłaszano wyższe niż znane wcześniej ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej (poważne trudności w oddychaniu, które mogą zagrażać życiu). Ponadto w przypadku stosowania w leczeniu tej choroby leków zawierających terlipresynę zidentyfikowano nowe ryzyko wystąpienia posocznicy (stan, w którym we krwi krążącej znajdują się bakterie i ich toksyny, co prowadzi do uszkodzenia narządów). W związku z tym EMA zaleca szereg środków mających na celu zmniejszenie tego ryzyka.
- Należy unikać stosowania leków zawierających terlipresynę w leczeniu HRS typu 1 u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek oraz u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą zaostrzoną niewydolnością wątroby, chyba że jest to absolutnie konieczne.
- Przed rozpoczęciem przyjmowania leków zawierających terlipresynę pacjenci z zaburzeniami oddychania powinni zostać poddani leczeniu w celu opanowania choroby.
- W trakcie leczenia i po jego zakończeniu pacjentów należy monitorować pod kątem występowania niewydolności oddechowej oraz zakażenia i w razie potrzeby zastosować leczenie.
- Inne zalecane środki obejmują podawanie leku w ciągłym wlewie dożylnym jako alternatywę dla podawania leku we wstrzyknięciu w dawce uderzeniowej (bolus, pełna dawka wstrzykiwana jednorazowo).
- W przypadku jakichkolwiek pytań lub wątpliwości pacjenci powinni porozmawiać z przedstawicielem fachowego personelu medycznego.

### **Informacje dla personelu medycznego**

- Zgłaszano wyższe niż znane wcześniej ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej podczas stosowania leków zawierających terlipresynę w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1 (HRS typu 1). Ponadto w leczeniu tej choroby zidentyfikowano nowe ryzyko wystąpienia posocznicy w przypadku stosowania leków zawierających terlipresynę.
- Należy unikać stosowania leków zawierających terlipresynę u pacjentów z zaawansowanymi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) oraz u pacjentów z przewlekłą zaostrzoną niewydolnością wątroby stopnia 3 i (lub) wynikiem oceny

zaawansowania choroby w modelu schyłkowej niewydolności wątroby (skala MELD, ang. *model for end-stage liver disease*) wynoszącym  $\geq 39$  punktów, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.

- Stan pacjentów, u których pojawiły się trudności z oddychaniem lub nasiliła się istniejąca choroba układu oddechowego, należy ustabilizować przed rozpoczęciem stosowania leków zawierających terlipresynę i ściśle monitorować w trakcie leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ze strony układu oddechowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki albuminy ludzkiej, zależnie od okoliczności. Jeśli objawy są ciężkie lub nie ustępują, należy przerwać stosowanie leków zawierających terlipresynę.
- Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem występowania objawów zakażenia.
- Ponadto osoby należące do fachowego personelu medycznego mogą rozważyć podawanie leków zawierających terlipresynę w ciągłym wlewie dożylnym jako alternatywę dla podawania leku we wstrzyknięciu w dawce uderzeniowej (bolus), ponieważ podanie we wlewie może zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. w porównaniu z podaniem w dawce uderzeniowej.
- W odpowiednim czasie do przedstawicieli fachowego personelu medycznego przepisujących, wydających lub podających ten lek zostanie rozesłany komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHPC). Będzie on też opublikowany na [specjalnej stronie internetowej](#) w witrynie EMA.

---

## Więcej informacji o leku

Terlipresyna jest analogiem wazopresyny. Oznacza to, że działa w sposób podobny do naturalnego hormonu wazopresyny, powodując zwężenie niektórych naczyń krwionośnych w organizmie, w szczególności tych, które zaopatrują narządy jamy brzusznej. U pacjentów z HRS typu 1 zwiększone ciśnienie krwi w wątrobie z powodu niewydolności wątroby prowadzi do rozszerzenia tych naczyń krwionośnych i w rezultacie do pogorszenia dopływu krwi do nerek. Zwężając naczynia krwionośne zaopatrujące narządy jamy brzusznej terlipresyna pomaga przywrócić dopływ krwi do nerek, poprawiając w ten sposób czynność nerek.

Terlipresyna jest dostępna w postaci roztworu i proszku do sporządzania roztworu – w obydwu przypadkach do podawania dożylnego.

Leki zawierające terlipresynę są dostępne w większości państw członkowskich UE pod różnymi nazwami, takimi jak Glypressin, Terlipressin Acetate i Variquel. Poza dopuszczeniem do obrotu ze wskazaniem do stosowania w leczeniu HRS typu 1, leki te są również dopuszczone do obrotu w kilku państwach członkowskich UE w leczeniu krwawienia z rozszerzonych żył w przełyku (przewodzie łączącym jamę ustną z żołądkiem) oraz niektórych rodzajów krwawień związanych z zabiegami chirurgicznymi.

## Więcej informacji o procedurze

Procedurę oceny leków zawierających terlipresynę wszczęto na wniosek Danii, zgodnie z [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#).

Procedurę tę przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), czyli komitet odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa w przypadku leków stosowanych u ludzi, który wydał zbiór zaleceń. Ponieważ wszystkie leki zawierające terlipresynę

zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych, zalecenia PRAC przekazano do Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CMDh), która przyjęła stanowisko w tej sprawie. CMDh to organ reprezentujący państwa członkowskie UE oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Jest on odpowiedzialny za ujednolicenie standardów bezpieczeństwa w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych w całej UE.

Ponieważ stanowisko CMDh przyjęto w drodze konsensusu, zostanie ono bezpośrednio wdrożone przez państwa członkowskie.