



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. novembra 2022  
EMA/862470/2022

## Nové odporúčania pre lieky obsahujúce terlipresín pri liečbe hepatorenálneho syndrómu

Dňa 29. septembra 2022 bezpečnostný výbor (PRAC) agentúry EMA odporučil nové opatrenia na zníženie rizika respiračného zlyhania (závažné ťažkosti s dýchaním, ktoré môžu ohrozovať život) a sepsy (keď sa v krvnom obehú nachádzajú baktérie a ich toxíny, čo vedie k poškodeniu orgánov) pri používaní liekov obsahujúcich terlipresín u osôb s hepatorenálnym syndrómom typu 1 (závažné problémy s obličkami u osôb s pokročilým ochorením pečene).

Nové opatrenia zahŕňajú prídanie upozornenia v informáciách o lieku, aby sa predišlo používaniu liekov obsahujúcich terlipresín u pacientov s pokročilým akútnym on-chronicky chronickým ochorením pečene (ochorením pečene, ktoré sa náhle zhoršuje) alebo s pokročilým zlyhávaním obličiek. Pacienti s problémami s dýchaním majú podstúpiť liečbu na zvládnutie svojho stavu pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi terlipresín. Počas liečby a po liečbe je potrebné u pacientov sledovať príznaky a symptómy respiračného zlyhania a infekcie.

Zdravotnícki pracovníci môžu okrem toho zvážiť podávanie liekov obsahujúcich terlipresín ako kontinuálnu infúziu (na kvapkanie) do žily ako alternatívu k podaniu bolusovej injekcie (plná dávka podaná naraz), pretože to môže znížiť riziko závažných vedľajších účinkov.<sup>1</sup>

Odporúčania nadväzujú na preskúmanie dostupných údajov výborom PRAC vrátane výsledkov klinického skúšania<sup>2</sup>, na ktorom sa zúčastnili pacienti s HRT typu 1, z ktorého vyplynulo, že u pacientov liečených liekmi obsahujúcimi terlipresín bola vyššia pravdepodobnosť vzniku porúch dýchania a ich úmrtia do 90 dní po prvej dávke ako u pacientov, ktorí dostávali placebo (zdanlivý liek).

Hoci zlyhanie dýchania je známy vedľajší účinok liekov obsahujúcich terlipresín, frekvencia zlyhania dýchania pozorovaná v štúdií bola vyššia (11 %) ako predtým uvedené v informáciách o lieku. V štúdií bola okrem toho hlásená sepsa u 7 % pacientov v ramene s terlipresínom v porovnaní so žiadnym pacientom v skupine s placebom.

Údaje boli obmedzené, napríklad rozdiely v tom, ako sa terlipresín používal v klinických skúšaníach v porovnaní s klinickou praxou. Po zvážení týchto obmedzení spolu s ďalšími dostupnými údajmi a po konzultácii s expertnou skupinou zloženou zo zdravotníckych pracovníkov s odbornými znalosťami

<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



v oblasti hepatorenálneho syndrómu výbor PRAC dospel k záveru, že sú potrebné nové opatrenia na zabezpečenie toho, aby prínosy liekov obsahujúcich terlipresín naďalej prevyšovali riziká.

Odporúčania výboru PRAC boli zaslané Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh), ktorá ich schválila a prijala svoje stanovisko 10. novembra 2022.

### **Informácie pre pacientky**

- Pri používaní liekov obsahujúcich terlipresín na liečbu hepatorenálneho syndrómu (1. typu) (problémy s obličkami u osôb s pokročilým ochorením pečene) bolo hlásené vyššie riziko zlyhávania dýchania (závažné ťažkosti s dýchaním, ktoré môžu byť život ohrozujúce), než bolo predtým známe. Okrem toho bolo identifikované aj nové riziko sepsy (keď sa v krvnom obehú nachádzajú baktérie a ich toxíny spôsobujúce poškodenie orgánov), keď sa na liečbu tohto ochorenia používajú lieky obsahujúce terlipresín. Agentúra EMA preto odporúča niekoľko opatrení na zníženie týchto rizík.
- Ak sa lieky obsahujúce terlipresín používajú na liečbu HRT typu 1, treba sa vyhnúť u pacientov s pokročilým zlyháváním obličiek a u pacientov s pokročilým akútnym chronickým ochorením pečene, ak sa to nepovažuje za absolútne nevyhnutné.
- Pacienti s problémami s dýchaním majú podstúpiť liečbu na zvládnutie svojho stavu pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi terlipresín.
- Pacienti majú byť pred liečbou a počas liečby sledovaní z hľadiska respiračného zlyhania a infekcie a majú sa liečiť podľa potreby.
- Medzi ďalšie odporúčané opatrenia patrí podávanie lieku ako kontinuálna infúzia ako alternatíva k bolusovej injekcii (plná dávka sa podáva jednorazovo).
- Pacienti, ktorí majú akékoľvek otázky alebo výhrady, sa majú porozprávať so zdravotníckym pracovníkom.

### **Informácie pre zdravotníckych pracovníkov**

- Pri používaní liekov obsahujúcich terlipresín na liečbu hepatorenálneho syndrómu typu 1 (HRS typu 1) bolo hlásené vyššie riziko respiračného zlyhania, než bolo známe v minulosti. Okrem toho sa zistilo nové riziko sepsy pri používaní liekov obsahujúcich terlipresín na liečbu tohto ochorenia.
- Liekom obsahujúcim terlipresín sa treba vyhnúť u pacientov s pokročilou poruchou funkcie obličiek (sérový kreatinín  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) a u pacientov s akútnym on-chronickým zlyhaním pečene stupňa 3 a/alebo modelom ochorenia pečene v konečnom štádiu (MELD) skóre  $\geq 39$  MELD, pokiaľ prínosy neprevyšujú riziká.
- Pacienti s novým nástupom dýchacích ťažkostí alebo so zhoršením existujúceho respiračného ochorenia sa majú stabilizovať pred liečbou liekmi obsahujúcimi terlipresín a majú byť pozorne sledovaní počas liečby. Ak sa u pacientov objavia respiračné príznaky, má sa v prípade potreby zvážiť zníženie dávky ľudského albumínu. Ak sú symptómy závažné alebo neodznejú, lieky obsahujúce terlipresín sa majú vysadiť.
- Pacienti majú byť pozorne sledovaní z hľadiska výskytu symptómov infekcie.

- Zdravotníckymi pracovníkmi môžu okrem toho zväžiť podávanie liekov obsahujúcich terlipresín ako kontinuálnu intravenóznú infúziu ako alternatívu k bolusovej injekcii, keďže kontinuálna infúzia môže znížiť riziko závažných nežiaducich udalostí v porovnaní s bolusovou injekciou.
- Zdravotníckym pracovníkom, ktorí liek predpisujú, vydávajú alebo podávajú, bude v príslušnom čase zaslaná priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC). DHPC bude uverejnená aj na [príslušnej stránke](#) na webovom sídle agentúry EMA.

---

## Ďalšie informácie o lieku

Terlipresín je analóg vazopresínu. To znamená, že pôsobí podobným spôsobom ako prirodzený hormón vazopresín, ktorý spôsobuje zúženie niektorých krvných ciev v tele, najmä tých, ktoré zásobujú brušné orgány. U pacientov s HRS typu 1 vedie zvýšený krvný tlak v pečeni v dôsledku zlyhania pečene k rozšíreniu týchto krvných ciev, čo vedie k nedostatočnému zásobovaniu obličiek krvou. Zúžením krvných ciev, ktoré zásobujú brušné orgány, terlipresín pomáha obnoviť prietok krvi do obličiek, čím sa zlepší funkcia obličiek.

Terlipresín je dostupný vo forme roztoku a prášku na roztok – oba na intravenózne použitie.

Lieky obsahujúce terlipresín sú dostupné vo väčšine členských štátov EÚ pod rôznymi názvami vrátane názvov Glypressin, Terlipressin Acetate a Variquel. Okrem toho, že sú povolené pre HRS typu 1, sú povolené aj v niektorých členských štátoch EÚ na liečbu krvácania zo zväčšených žíl pri prechode medzi ústami a žalúdkom (ezofágus) a určitých foriem krvácania súvisiacich s operáciou.

## Ďalšie informácie o postupe

Preskúvanie liekov obsahujúcich terlipresín sa začalo na žiadosť Dánska podľa [článku 31 smernice 2001/83/EC](#).

Preskúvanie uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) zodpovedajúci za hodnotenie otázok bezpečnosti liekov na humánne použitie, ktorý vydal súbor odporúčaní. Keďže všetky lieky obsahujúce terlipresín sú povolené na úrovni jednotlivých štátov, odporúčania výboru PRAC boli zaslané Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh), ktorá prijala svoje stanovisko. Koordinačná skupina CMDh je orgán zastupujúci členské štáty EÚ, Island, Lichtenštajnsko a Nórsko. Zodpovedá za zaručenie harmonizácie bezpečnostných noriem pre lieky povolené vnútroštátnymi postupmi v celej EÚ.

Keďže stanovisko koordinačnej skupiny CMDh bolo prijaté na základe konsenzu, členské štáty ho budú priamo implementovať.