



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. november 2022
EMA/862470/2022

Nova priporočila za zdravila, ki vsebujejo terlipresin, pri zdravljenju hepatorenalnega sindroma

Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance pri agenciji EMA (PRAC) je 29. septembra 2022 priporočil nove ukrepe za zmanjšanje tveganja za respiratorno odpoved (hude težave z dihanjem, ki so lahko smrtno nevarne) in sepso (kadar bakterije in njihovi toksini krožijo v krvi, kar povzroči poškodbe organov) pri uporabi zdravil, ki vsebujejo terlipresin, pri ljudeh s hepatorenalnim sindromom tipa 1 (resnimi težavami z ledvicami pri ljudeh z napredovalim obolenjem jeter).

Novi ukrepi vključujejo dodajanje opozorila v informacije o zdravilu, da se prepreči uporaba zdravil, ki vsebujejo terlipresin, pri bolnikih z napredovalo akutnim kroničnim obolenjem jeter (obolenjem jeter, ki se nenadoma poslabša) ali napredovalo odpovedjo ledvic. Bolniki, ki imajo dihalna obolenja, morajo pred začetkom zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo terlipresin, prejemanje zdravilo za zdravljenje tega obolenja. Med zdravljenjem in po njem je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov respiratorne odpovedi in okužbe.

Poleg tega lahko zdravstveni delavci razmislijo o dajanju zdravil, ki vsebujejo terlipresin, v obliki neprekinjene infuzije (kapalne infuzije) v veno kot alternativni dajanju bolusne injekcije (celotnega odmerka, injiciranega naenkrat), saj to lahko zmanjša tveganje za resne neželene učinke.¹

Priporočila sledijo pregledu razpoložljivih podatkov, ki ga je opravil odbor PRAC, vključno z rezultati kliničnega preskušanja², ki je vključevalo bolnike s hepatorenalnim sindromom tipa 1, v katerem je bilo ugotovljeno, da obstaja pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravili, ki vsebujejo terlipresin, večja verjetnost, da bodo v 90 dneh po prvem odmerku zboleli za respiratornimi motnjami in umrli zaradi njih, kot pri tistih, ki so prejeli placebo (zdravilo brez učinkovine).

Čeprav je respiratorna odpoved znan neželeni učinek zdravil, ki vsebujejo terlipresin, je bila pogostnost respiratorne odpovedi, ki so jo opazili v študiji, večja (11 %), kot je bilo predhodno navedeno v informacijah o zdravilu. Poleg tega so v študiji o sepsi poročali pri 7 % bolnikov v skupini, ki je prejela terlipresin, v skupini s placebom pa o nobenem.

Podatki so bili omejeni, saj so na primer obstajale razlike glede tega, kako se je terlipresin uporabljal v kliničnih preskušanjih v primerjavi s klinično prakso. Po proučitvi teh omejitev skupaj z drugimi

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



razpoložljivimi podatki in posvetovanju s strokovno skupino, sestavljeno iz zdravstvenih delavcev s strokovnim znanjem s področja hepatorealnega sindroma, je odbor PRAC zaključil, da so potrebni novi ukrepi za zagotovitev, da koristi zdravil, ki vsebujejo terlipresin, še naprej odtehtajo tveganja.

Priporočila odbora PRAC so bila poslana Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (skupini CMDh), ki jih je podprla in 10. novembra 2022 sprejela svoje stališče.

Informacije za bolnike

- Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo terlipresin, za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1 (težav z ledvicami pri ljudeh z napredovalim obolenjem jeter) so poročali o višjem tveganju za respiratorno odpoved (huda oteženo dihanje, ki je lahko smrtno nevarno), kot je bilo že prej znano. Poleg tega je bilo pri uporabi zdravil, ki vsebujejo terlipresin, za zdravljenje te bolezni ugotovljeno tudi novo tveganje za sepso (kadar bakterije in njihovi toksini krožijo v krvi in povzročijo poškodbe organov). Agencija EMA zato priporoča več ukrepov za zmanjšanje teh tveganj.
- Kadar se zdravila, ki vsebujejo terlipresin, uporabljajo za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1, se jim je treba izogibati pri bolnikih z napredovalo odpovedjo ledvic in bolnikih z napredovalim akutnim kroničnim obolenjem jeter, razen če je to nujno potrebno.
- Bolniki, ki imajo dihalna obolenja, morajo pred začetkom zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo terlipresin, prejemati zdravilo za zdravljenje tega obolenja.
- Bolnike je treba pred in med zdravljenjem spremljati glede respiratorne odpovedi in okužbe ter jih po potrebi zdraviti.
- Drugi priporočeni ukrepi vključujejo dajanje zdravila v obliki neprekinjene infuzije kot alternative bolusni injekciji (celoten odmerek, injiciran naenkrat).
- Bolniki, ki imajo kakršna koli vprašanja ali pomisleke, naj se posvetujejo z zdravnikom.

Informacije za zdravstvene delavce

- Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo terlipresin, za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1 so poročali o višjem tveganju za respiratorno odpoved od prej znanega tveganja. Poleg tega je bilo pri uporabi zdravil, ki vsebujejo terlipresin, za zdravljenje te bolezni ugotovljeno novo tveganje sepse.
- Zdravilom, ki vsebujejo terlipresin, se je treba izogibati pri bolnikih z napredovalo ledvično disfunkcijo (serumski kreatinin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) in bolnikih z akutno kronično odpovedjo jeter stopnje 3 in/ali modelom za končno jetrno bolezen (MELD) ≥ 39 rezultatov MELD, razen če koristi odtehtajo tveganja.
- Bolnike z novimi težavami z dihanjem ali poslabšanjem obstoječega obolenja dihal je treba pred zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo terlipresin, stabilizirati in jih med zdravljenjem skrbno spremljati. Če se pri bolnikih pojavijo simptomi obolenja dihal, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka humanega albumina, če je to ustrezno. Če so simptomi hudi ali ne izzvenijo, je treba zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo terlipresin, prekiniti.
- Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava simptomov okužbe.

- Poleg tega lahko zdravstveni delavci razmislijo o dajanju zdravil, ki vsebujejo terlipresin, v obliki neprekinjene intravenske infuzije kot alternative bolusni injekciji, saj lahko neprekinjena infuzija zmanjša tveganje za resne neželene dogodke v primerjavi z bolusno injekcijo.
- Zdravstvenim delavcem, ki predpisujejo, izdajajo ali dajejo zdravilo, bo pravočasno poslano neposredno obvestilo (DHPC). Obvestilo bo objavljeno tudi na [posebni strani](#) na spletišču agencije EMA.

Več o zdravilu

Terlipresin je analog vazopresina. To pomeni, da deluje podobno kot naravni hormon vazopresin in povzroči zoženje določenih krvnih žil v telesu, zlasti tistih, ki oskrbujejo trebušne organe. Pri bolnikih s hepatorenalnim sindromom tipa 1 zvišan krvni tlak v jetrih zaradi odpovedi jeter povzroči razširitev teh krvnih žil, kar povzroči slabo oskrbo ledvic s krvjo. Terlipresin z zoženjem krvnih žil, ki oskrbujejo trebušne organe, pomaga obnoviti pretok krvi do ledvic in tako izboljšati delovanje ledvic.

Terlipresin je na voljo v obliki raztopine in praška za raztopino, ki sta namenjena intravenski uporabi.

Zdravila, ki vsebujejo terlipresin, so na voljo v večini držav članic EU pod različnimi imeni, vključno z imeni Glypressin, Terlipressin Acetate in Variquel. Poleg tega, da so odobrena za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1, so v več državah članicah EU odobrena tudi za zdravljenje krvavitve iz povečanih ven pri prehodu med ustni in želodcem (požiralnikom) in nekaterih oblik krvavitve, povezanih s kirurškim posegom.

Več o postopku

Pregled zdravil, ki vsebujejo terlipresin, se je začel na zahtevo Danske v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#).

Pregled je opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj o zdravilih za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil. Ker so vsa zdravila, ki vsebujejo terlipresin, odobrena na nacionalni ravni, so bila priporočila odbora PRAC posredovana Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh), ki je sprejela svoje stališče. Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU ter Islandijo, Lihtenštajn in Norveško. Odgovorna je za zagotavljanje enotnih varnostnih standardov za zdravila, ki so v EU odobrena po nacionalnih postopkih.

Ker je skupina CMDh soglasno sprejela stališče, ga bodo države članice izvajale neposredno.