



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 novembre 2022
EMA/862470/2022

Nouvelles recommandations pour les médicaments contenant de la terlipressine dans le traitement du syndrome hépatorénal

Le 29 septembre 2022, le comité de sécurité de l'EMA (PRAC) a recommandé de nouvelles mesures visant à réduire le risque d'insuffisance respiratoire (difficultés respiratoires graves pouvant engager le pronostic vital) et de septicémie (lorsque des bactéries et leurs toxines circulent dans le sang, entraînant des lésions des organes) lors de l'utilisation de médicaments contenant de la terlipressine chez les personnes atteintes du syndrome hépatorénal de type 1 (SHR de type 1) (problèmes rénaux graves chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique avancée).

Les nouvelles mesures comprennent l'ajout, dans les informations sur le produit, d'une mise en garde visant à éviter l'utilisation de médicaments contenant de la terlipressine chez les patients atteints d'une maladie hépatique aiguë à chronique avancée (maladie du foie qui s'aggrave soudainement) ou d'une insuffisance rénale avancée. Les patients présentant des problèmes respiratoires doivent recevoir un traitement pour gérer leur état de santé avant de commencer à prendre des médicaments contenant de la terlipressine. Pendant et après le traitement, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'insuffisance respiratoire ou d'infection.

En outre, les professionnels de la santé peuvent envisager d'administrer des médicaments contenant de la terlipressine sous la forme d'une perfusion continue (goutte-à-goutte) dans la veine, en lieu et place d'une injection en bolus (injection d'une dose complète en une seule fois), car cela peut réduire le risque d'effets indésirables graves.¹

Les recommandations font suite à l'examen par le PRAC des données disponibles, y compris les résultats d'un essai clinique² impliquant des patients atteints de SHR de type 1, qui a suggéré que les patients traités par des médicaments contenant de la terlipressine étaient plus susceptibles de souffrir et de mourir de troubles respiratoires dans les 90 jours suivant la première dose que ceux ayant reçu un placebo (un traitement fictif).

Bien que l'insuffisance respiratoire soit un effet indésirable connu des médicaments contenant de la terlipressine, la fréquence de l'insuffisance respiratoire observée dans l'étude était plus élevée (11 %) que ce qui avait été rapporté précédemment dans les informations sur le produit. En outre, l'étude a

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



fait état d'une septicémie chez 7 % des patients dans le groupe traité par la terlipressine, contre aucun dans le groupe placebo.

Les données présentaient des limites, telles que des différences dans la façon dont la terlipressine était utilisée dans les essais cliniques par rapport à la pratique clinique. Après avoir examiné ces limites, ainsi que d'autres données disponibles et consulté un groupe d'experts composé de professionnels de la santé spécialisés dans le domaine du syndrome hépatorénal, le PRAC a conclu que de nouvelles mesures étaient nécessaires pour s'assurer que les bénéfices des médicaments contenant de la terlipressine continuent de l'emporter sur les risques.

Les recommandations du PRAC ont été transmises au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (CMDh), qui les a approuvées et a adopté son avis le 10 novembre 2022.

Informations à l'intention des patients

- Un risque plus élevé que précédemment connu d'insuffisance respiratoire (difficultés respiratoires graves pouvant engager le pronostic vital) a été signalé lors de l'utilisation de médicaments contenant de la terlipressine pour le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 (SHR de type 1) (problèmes rénaux chez les personnes présentant une maladie hépatique avancée). En outre, un nouveau risque de septicémie (lorsque des bactéries et leurs toxines circulent dans le sang, entraînant des lésions au niveau des organes) a également été identifié lorsque des médicaments contenant de la terlipressine sont utilisés pour traiter cette maladie. L'EMA recommande donc plusieurs mesures visant à réduire ces risques.
- Les médicaments contenant de la terlipressine, lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement du SHR de type 1, doivent être évités chez les patients présentant une insuffisance rénale avancée et chez les patients présentant une maladie hépatique aiguë à chronique avancée, sauf si cela est jugé absolument nécessaire.
- Les patients présentant des problèmes respiratoires doivent recevoir un traitement pour gérer leur état de santé avant de commencer un traitement par des médicaments contenant de la terlipressine.
- Ils doivent être surveillés afin de détecter toute insuffisance respiratoire et toute infection avant et pendant le traitement, et être traités selon les besoins.
- D'autres mesures recommandées incluent l'administration du médicament sous la forme d'une perfusion continue en tant qu'alternative à l'injection en bolus (dose complète injectée en une seule fois).
- Les patients qui ont des questions ou des préoccupations doivent s'adresser à leur professionnel de santé.

Informations à l'intention des professionnels de santé

- Un risque d'insuffisance respiratoire plus élevé que précédemment connu a été signalé lors de l'utilisation de médicaments contenant de la terlipressine pour le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 (SHR de type 1). En outre, un nouveau risque de septicémie a été identifié lors de l'utilisation de médicaments contenant de la terlipressine pour traiter cette maladie.
- Les médicaments contenant de la terlipressine doivent être évités chez les patients présentant une insuffisance rénale avancée [créatinine sérique $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)] et chez les patients

présentant une insuffisance hépatique aiguë à chronique de grade 3 et/ou un score du modèle pour la maladie hépatique au stade terminal (MELD, model for end-stage liver disease) \geq 39, sauf si les bénéfices sont supérieurs aux risques.

- Les patients présentant de nouvelles difficultés respiratoires ou une aggravation d'une maladie respiratoire existante doivent être stabilisés avant le traitement par des médicaments contenant de la terlipressine et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. S'ils développent des symptômes respiratoires, une réduction de la dose d'albumine humaine doit être envisagée, le cas échéant. Si les symptômes sont graves ou ne disparaissent pas, les médicaments contenant de la terlipressine doivent être arrêtés.
- Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout symptôme d'infection.
- En outre, les professionnels de la santé peuvent envisager d'administrer des médicaments contenant de la terlipressine sous la forme d'une perfusion intraveineuse continue en remplacement de l'injection en bolus, car la perfusion continue peut réduire le risque d'événements indésirables graves par rapport à l'injection en bolus.
- Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) sera envoyée en temps utile aux professionnels de la santé qui prescrivent, délivrent ou administrent le médicament. La DHPC sera également publiée sur une [page dédiée](#) sur le site web de l'EMA.

Plus d'informations sur le médicament

La terlipressine est un analogue de la vasopressine. Cela signifie qu'elle agit d'une manière similaire à l'hormone naturelle vasopressine en provoquant un rétrécissement de certains vaisseaux sanguins dans le corps, en particulier ceux qui alimentent les organes abdominaux. Chez les patients atteints de SHR de type 1, l'augmentation de la pression sanguine dans le foie due à une insuffisance hépatique provoque un élargissement de ces vaisseaux sanguins, entraînant ainsi une mauvaise alimentation des reins en sang. En réduisant les vaisseaux sanguins qui alimentent les organes abdominaux, la terlipressine contribue à rétablir le flux sanguin vers les reins, ce qui améliore la fonction rénale.

La terlipressine est disponible sous la forme d'une solution et d'une poudre pour solution, les deux étant prévues pour une administration par voie intraveineuse.

Des médicaments contenant de la terlipressine sont disponibles dans la majorité des États membres de l'UE et sous divers noms, tels que Glypressin, Terlipressin Acetate et Variquel. En plus d'être autorisés pour le SHR de type 1, ils sont également autorisés dans plusieurs États membres de l'UE pour le traitement des saignements des veines élargies dans le passage entre la bouche et l'estomac (l'œsophage) et de certaines formes de saignements associées à une intervention chirurgicale.

Informations complémentaires relatives à la procédure

L'examen des médicaments contenant de la terlipressine a été initié à la demande du Danemark, au titre de l'[article 31 de la directive 2001/83/EC](#).

L'examen a été réalisé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments

à usage humain. Celui-ci a émis un ensemble de recommandations. Étant donné que les médicaments contenant de la terlipressine sont tous autorisés au niveau national, les recommandations du PRAC ont été transmises au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (CMDh), qui a adopté son avis. Le CMDh est un organe représentatif des États membres de l'UE, ainsi que de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège. Il veille à l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés dans le cadre de procédures nationales au sein de l'UE.

Étant donné que l'avis du CMDh a été adopté par consensus, il sera directement mis en œuvre par les États membres.