



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. studenoga 2022.  
EMA/862470/2022

## Nove preporuke za lijekove koji sadrže terlipresin i primjenjuju se u liječenju hepatorenalnog sindroma

Odbor EMA-e za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) preporučio je 29. rujna 2022. nove mjere za smanjenje rizika od respiratornog zatajenja (ozbiljnih poteškoća s disanjem koje mogu biti opasne po život) i sepse (cirkuliranje bakterija i njihovih toksina u krvi, što dovodi do oštećenja organa) pri primjeni lijekova koji sadrže terlipresin u osoba s hepatorenalnim sindromom tipa 1 (HRS-1) (ozbiljni problemi s bubrezima u osoba s uznapređovalom bolešću jetre).

Nove mjere uključuju uvrštavanje upozorenja u informacije o lijeku koje se odnosi na izbjegavanje primjene lijekova koji sadrže terlipresin u bolesnika s uznapređovalim akutnim pogoršanjem kronične bolesti jetre (bolest jetre koja se naglo pogoršala) ili uznapređovalim zatajenjem bubrega. Bolesnici s dišnim problemima trebaju primiti terapiju za liječenje svojeg stanja prije početka primjene lijekova koji sadrže terlipresin. Bolesnike je potrebno nadzirati tijekom i nakon liječenja kako bi se uočili znakovi i simptomi respiratornog zatajenja i infekcije.

Osim toga, zdravstveni radnici mogu razmotriti način primjene lijekova koji sadrže terlipresin putem kontinuirane infuzije (ukapavanja) u venu umjesto bolusne injekcije (ubrizgavanja pune doze odjednom) jer se tako može smanjiti rizik od ozbiljnih nuspojava.<sup>1</sup>

Te su preporuke donesene nakon što je PRAC ocijenio dostupne podatke, uključujući rezultate kliničkog ispitivanja<sup>2</sup> koje je uključivalo bolesnike s hepatorenalnim sindromom tipa 1, koji su upućivali na to da je vjerojatnije da će u bolesnika koji su primali lijekove koji sadrže terlipresin doći do respiratornih poremećaja i da će umrijeti zbog njih u roku od 90 dana nakon primanja prve doze, u odnosu na bolesnike koji su primili placebo (prividno liječenje).

Iako je respiratorno zatajenje poznata nuspojava lijekova koji sadrže terlipresin, učestalost respiratornog zatajenja uočena u ispitivanju bila je veća (11 %) nego što je prethodno navedeno u informacijama o lijeku. Nadalje, u ispitivanju je zabilježena sepsa u 7 % bolesnika iz skupine koja je primala terlipresin, u usporedbi s nijednim bolesnikom iz skupine koja je primala placebo.

Postojala su ograničenja u podacima, kao što su razlike u načinu primjene terlipresina u kliničkim ispitivanjima u usporedbi s kliničkom praksom. Nakon razmatranja tih ograničenja zajedno s drugim dostupnim podacima i savjetovanja sa stručnom skupinom sastavljenom od zdravstvenih radnika s

<sup>1</sup> Cavallin M, Piano S, Romano A i dr. 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 i dr. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2021;384(9):818-828. doi: 10.1056/NEJMoa2008290



iskustvom u području hepatorenalnog sindroma, PRAC je zaključio da su potrebne nove mjere kako bi se zajamčilo da koristi od lijekova koji sadrže terlipresin i dalje nadmašuju s njima povezane rizike.

Preporuke PRAC-a poslane su Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) koja ih je potvrdila te donijela svoje stajalište 10. studenoga 2022.

### **Informacije za bolesnike**

- Pri primjeni lijekova koji sadrže terlipresin u liječenju hepatorenalnog sindroma tipa 1 (HRS-1) (problema s bubrezima u osoba s uznapredovalom bolešću jetre) zabilježen je veći rizik od respiratornog zatajenja (ozbiljnih poteškoća s disanjem koje mogu biti opasne po život) u odnosu na prethodno poznati rizik. Osim toga, utvrđen je i novi rizik od sepse (cirkuliranje bakterija i njihovih toksina u krvi, što može dovesti do oštećenja organa) kada se za liječenje te bolesti primjenjuju lijekovi koji sadrže terlipresin. EMA stoga preporučuje nekoliko mjera za smanjenje tih rizika.
- Kada se primjenjuju za liječenje HRS-a 1, lijekovi koji sadrže terlipresin trebaju se izbjegavati u bolesnika s uznapredovalim zatajenjem bubrega te u bolesnika s uznapredovalim akutnim pogoršanjem kronične bolesti jetre, osim ako se smatraju apsolutno neophodnima u terapiji.
- Bolesnici s dišnim problemima trebaju primiti terapiju za liječenje svojeg stanja prije početka terapije lijekovima koji sadrže terlipresin.
- Bolesnici trebaju biti pod nadzorom radi utvrđivanja mogućeg respiratornog zatajenja i infekcije prije i tijekom liječenja te ih, po potrebi, treba liječiti.
- Druge preporučene mjere uključuju primjenu lijeka putem kontinuirane infuzije umjesto bolusne injekcije (ubrizgavanja pune doze odjednom).
- Bolesnici koji imaju bilo kakvih pitanja ili razloga za zabrinutost trebaju se obratiti liječniku koji skrbi o njihovu zdravlju.

### **Informacije za zdravstvene radnike**

- Pri primjeni lijekova koji sadrže terlipresin u liječenju hepatorenalnog sindroma tipa 1 (HRS-1) zabilježen je veći rizik od respiratornog zatajenja u odnosu na prethodno poznati rizik. Osim toga, utvrđen je i novi rizik od sepse pri primjeni lijekova koji sadrže terlipresin u liječenju te bolesti.
- Lijekove koji sadrže terlipresin treba izbjegavati u bolesnika s uznapredovalom disfunkcijom bubrega (kreatinin u serumu  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) i u bolesnika s uznapredovalim akutnim pogoršanjem kronične jetrene bolesti 3. stupnja i/ili sa zbrojem za procjenu terminalnog jetrenog zatajenja (engl. *model for end-stage liver disease score*, MELD)  $\geq 39$ , osim ako koristi od liječenja nadmašuju rizike povezane s njim.
- Prije početka primjene lijekova koji sadrže terlipresin bolesnici s novonastalim poteškoćama s disanjem ili pogoršanjem postojeće respiratorne bolesti trebaju se stabilizirati te ih je tijekom liječenja potrebno nadzirati. U slučaju da bolesnici razviju respiratorne simptome, potrebno je razmotriti smanjenje doze humanog albumina ako je primjenjivo. Primjenu lijekova koji sadrže terlipresin treba prekinuti ako su simptomi ozbiljni ili se ne povlače.
- Bolesnike je potrebno nadzirati kako bi se uočili mogući simptomi infekcije.

- Nadalje, zdravstveni radnici mogu razmotriti primjenu lijekova koji sadrže terlipresin putem kontinuirane intravenske infuzije umjesto bolusne injekcije jer se kontinuiranom infuzijom može smanjiti rizik od ozbiljnih štetnih događaja u usporedbi s bolusnom injekcijom.
- Pismo zdravstvenim radnicima (DHPC) pravodobno će biti poslano zdravstvenim radnicima koji propisuju, izdaju ili primjenjuju lijek. DHPC će biti objavljen i na [posebnoj stranici](#) na mrežnom mjestu EMA-e.

---

## Više o lijeku

Terlipresin je analog vazopresina. To znači da djeluje na sličan način kao i prirodni hormon vazopresin kako bi uzrokovao sužavanje određenih krvnih žila u tijelu, posebice onih koje opskrbljuju organe u trbušnoj šupljini. U bolesnika s HRS-om 1 povišeni krvni tlak u jetri zbog zatajenja jetre uzrokuje proširenje tih krvnih žila, što dovodi do slabe opskrbe bubrega krvlju. Sužavanjem krvnih žila koje opskrbljuju organe u trbušnoj šupljini terlipresin pomaže obnoviti protok krvi prema bubrezima te se na taj način poboljšava funkcija bubrega.

Terlipresin je dostupan kao otopina i kao prašak za otopinu, oboje za intravensku primjenu.

Lijekovi koji sadrže terlipresin dostupni su pod različitim nazivima u većini država članica EU-a, među ostalim kao Glypressin, Terlipresin Acetate i Variquel. Osim što su odobreni za liječenje HRS-a 1, u nekoliko država članica EU-a odobreni su i za liječenje krvarenja iz proširenih vena u jednjaku (kanalu koji iz usta vodi u želudac) te određenih oblika krvarenja povezanih s kirurškim zahvatom.

## Više o postupku

Ocjenjivanje lijekova koji sadrže terlipresin započelo je na zahtjev Danske, u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#).

Ocjenjivanje je proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odgovoran za ocjenu sigurnosnih pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je donio niz preporuka. Budući da su svi lijekovi koji sadrže terlipresin odobreni na nacionalnoj razini, preporuke PRAC-a prosljeđene su Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), koja je donijela svoje stajalište. CMDh je tijelo koje zastupa države članice EU-a te Island, Lihtenštajn i Norvešku. Odgovorno je za osiguravanje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene u okviru nacionalnih postupaka diljem EU-a.

Budući da je stajalište CMDh-a usvojeno konsenzusom, države članice izravno će ga provesti.