



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 ta' Novembru 2022  
EMA/862470/2022

## Rakkomandazzjonijiet godda għal mediċini li fihom terlipressin fil-kura tas-sindromu epatorenali

Fid-29 ta' Settembru 2022, il-kumitat tas-sigurtà tal-EMA (PRAC) irrakkomanda miżuri godda biex jitnaqqas ir-riskju ta' insuffiċjenza respiratorja (diffikultajiet severi fit-teħid tan-nifs li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja) u sepsi (meta l-batterji u t-tossini tagħhom jiċċirkolaw fid-dem, li jwassal għal ħsara fl-organi) meta jintużaw mediċini li fihom terlipressin f'persuni bis-sindromu epatorenali tat-tip 1 (HRS tat-tip 1) (problemi serji fil-kliewi f'persuni b'marda avanzata tal-fwied).

Il-miżuri l-godda jinkludu ż-żieda mal-informazzjoni dwar il-prodott ta' twissija biex jiġi evitat l-użu ta' mediċini li fihom terlipressin f'pazjenti b'mard tal-fwied kroniku akut avanzat (mard tal-fwied li jmur għall-aġar f'daqqa) jew b'insuffiċjenza avanzata tal-kliewi. Il-pazjenti bi problemi fit-teħid tan-nifs għandhom jirċievu kura biex jimmaniġġjaw il-kundizzjoni tagħhom qabel ma jibdew mediċini li fihom terlipressin. Waqt u wara l-kura, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza respiratorja u infezzjoni.

Barra minn hekk, il-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa jistgħu jikkunsidraw li jagħtu mediċini li fihom terlipressin bħala infużjoni (dripp) kontinwa fil-vina bħala alternattiva għall-għoti tagħha b'injezzjoni bolus (doża sħiħa injettata f'darba) peress li dan jista' jnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji severi.<sup>1</sup>

Ir-rakkomandazzjonijiet isegwu r-rieżami tal-PRAC tad-*data* disponibbli, inklużi r-riżultati minn prova klinika<sup>2</sup> li kienet tinvolvi pazjenti b'HRS tat-tip 1 li ssuġġeriet li pazjenti li ġew ikkurati b'mediċini li fihom terlipressin kellhom aktar probabbiltà li jesperjenzaw u jmutu minn disturbi respiratorji fi żmien 90 jum wara l-ewwel doża minn dawk li ngħataw placebo (kura finta).

Għalkemm insuffiċjenza respiratorja hija effett sekondarju magħruf ta' mediċini li fihom terlipressin, il-frekwenza ta' insuffiċjenza respiratorja li dehret fl-istudju kienet oġġla (11 %) milli kienet irrapportata preċedentement fl-informazzjoni dwar il-prodott. Barra minn hekk, l-istudju rrapporta sepsi f'7 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' terlipressin meta mqabbel mal-ebda każ fil-grupp tal-placebo.

Kien hemm limitazzjonijiet għad-*data*, bħal differenzi fil-mod kif terlipressin intuża fil-provi kliniċi meta mqabbel mal-prattika klinika. Wara li kkunsidra dawn il-limitazzjonijiet flimkien ma' *data* oħra disponibbli u kkonsulta grupp ta' esperti magħmul minn professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa

<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



b'għarfien espert fil-qasam tas-sindromu epatorenali, il-PRAC ikkonkluda li kienu meħtieġa miżuri ġodda biex jiġi żgurat li l-benefiċċji ta' mediċini li fihom terlipressin ikomplu jегħlbu r-riskji.

Ir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC intbagħtu lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonossiment Reċiproku u l-Proċedura Decentralizzata - Bniedem (CMDh) li approvahom u adotta l-pożizzjoni tiegħu fl-10 ta' Novembru 2022.

### **Informazzjoni għall-pazjenti**

- Gie rrapportat riskju oghla minn dak magħruf preċedentement ta' insuffiċjenza respiratorja (diffikultà severa fit-tehid tan-nifs li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja) meta jintużaw mediċini li fihom terlipressin għall-kura ta' sindromu epatorenali tat-tip 1 (HRS tat-tip 1) (problemi fil-kliewi f'nies b'mard tal-fwied avanzat). Barra minn hekk, riskju ġdid ta' sepsi (meta l-batterji u t-tossini tagħhom jiċċirkolaw fid-demm li jwassal għal ħsara fl-organi) gie identifikat ukoll meta mediċini li fihom terlipressin jintużaw għall-kura ta' din il-marda. L-EMA għalhekk qed tirrakkomanda bosta miżuri biex jitnaqqsu dawn ir-riskji.
- Mediċini li fihom terlipressin, meta jintużaw għall-kura ta' HRS tat-tip 1, għandhom jiġu evitati f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi avanzata u f'pazjenti b'mard tal-fwied kroniku akut avanzat, sakemm ma jkunx ikkunsidrat assolutament meħtieġ.
- Pazjenti bi problemi fit-tehid tan-nifs għandhom jirċievu kura biex jimmaniġġjaw il-kundizzjoni tagħhom qabel jibdew kura b'mediċini li fihom terlipressin.
- Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal insuffiċjenza respiratorja u infezzjoni qabel u matul il-kura, u għandhom jiġu kkurati kif meħtieġ.
- Miżuri rakkomandati oħrajn jinkludu l-għoti tal-mediċina bħala infużjoni kontinwa bħala alternattiva għal injezzjoni bolus (doża sħiħa injettata f'daqqa).
- Il-pazjenti li għandhom kwalunkwe mistoqsija jew tħassib għandhom jitmellmu mal-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa tagħhom.

### **Informazzjoni għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa**

- Gie rrapportat riskju oghla minn dak magħruf preċedentement ta' insuffiċjenza respiratorja meta jintużaw mediċini li fihom terlipressin għall-kura tas-sindromu epatorenali tat-tip 1 (HRS tat-tip 1). Barra minn hekk, gie identifikat riskju ġdid ta' sepsi bl-użu ta' mediċini li fihom terlipressin għall-kura ta' din il-marda.
- Mediċini li fihom terlipressin għandhom jiġu evitati f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliewi avanzata (kreatinina fis-seru  $\geq 442\mu\text{mol/l}$  (5.0 mg/dl)) u f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied kronika akuta ta' grad 3 u/jew b'punteġġ MELD  $\geq 39$  (mudell għall-mard tal-fwied fl-aħħar stadju), sakemm il-benefiċċji ma jегħlbox ir-riskji.
- Pazjenti b'bidu ġdid ta' diffikultajiet fit-tehid tan-nifs jew li l-marda respiratorja eżistenti sejra għall-aġar għandhom jiġu stabbilizzati qabel il-kura b'mediċini li fihom terlipressin u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt il-kura. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw sintomi respiratorji, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-albumina umana, jekk ikun applikabbli. Jekk is-sintomi jkunu severi jew ma jissolvewx, mediċini li fihom terlipressin għandhom jitwaqqfu.
- Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sintomi ta' infezzjoni.

- Barra minn hekk, il-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa jistgħu jikkunsidraw li jagħtu mediċini li fihom terlipressin bħala infużjoni fil-vini kontinwa bħala alternattiva għall-injezzjoni bolus, peress li l-infużjoni kontinwa tista' tnaqqas ir-riskju ta' avvenimenti avversi severi meta mqabbla ma' injezzjoni bolus.
- Komunikazzjoni diretta tal-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa (DHPC) se tintbagħat fi żmien debitu lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jippreskrivu, jqassmu jew jagħtu l-mediċina. Id-DHPC se tiġi ppubblikata wkoll fuq [paġna ddedikata](#) fuq is-sit web tal-EMA.

---

## Aktar dwar il-mediċina

Terlipressin huwa analogu tal-vasopressin. Dan ifisser li jaħdem b'mod simili għall-ormon naturali vasopressin biex tikkawża tidjiq ta' ċerti vażijiet u arterji fil-ġisem, b'mod partikolari dawk li jissupplixxu l-organi addominali. F'pazjenti b'HRS tat-tip 1, żieda fil-pressjoni tad-demem fil-fwied minħabba insuffiċjenza tal-fwied twassal għal twessigh ta' dawn il-vażijiet u l-arterji, li jwassal għal provvista hażina tad-demem għall-kliewi. Bit-tidjiq tal-vażijiet li jissupplixxu l-organi addominali, terlipressin jgħin biex ireġġa' lura l-fluss tad-demem lejn il-kliewi, u b'hekk itejjeb il-funzjoni tal-kliewi.

Terlipressin jiġi bħala soluzzjoni u trab għal soluzzjoni - it-tnejn li huma għal użu fil-vini.

Mediċini li fihom terlipressin huma disponibbli fil-maġġoranza tal-Istati Membri tal-UE u taħt varjetà ta' ismijiet inkluż Glypressin, Terlipressin Acetate u Varquel. Minbarra li huma awtorizzati għall-HRS tat-tip 1, huma awtorizzati wkoll f'bosta Stati Membri tal-UE għall-kura ta' emorraġija minn vini mkabbra fil-passaġġ bejn il-ħalq u l-istonku (l-esofagu) u ċerti forom ta' emorraġiji assoċjati ma' kirurġija.

## Aktar dwar il-proċedura

Ir-rieżami ta' mediċini li fihom terlipressin inbdiet fuq talba tad-Danimarka, skont [l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE](#).

Ir-rieżami sar mill-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC), il-Kumitat responsabbli mill-evalwazzjoni ta' kwistjonijiet tas-sigurtà għall-mediċini li jintużaw mill-bniedem, li għamel għadd ta' rakkomandazzjonijiet. Peress li mediċini li fihom terlipressin huma kollha awtorizzati fuq livell nazzjonali, ir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC intbagħtu lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonoxximent Reċiproku u l-Proċedura Deċentralizzata - Bniedem (CMDh), li adotta l-pożizzjoni tiegħu. Is-CMDh huwa korp li jirrappreżenta lill-Istati Membri tal-UE kif ukoll lill-Iżlanda, lill-Liechtenstein u lin-Norveġja. Huwa responsabbli biex jiżgura standards armonizzati dwar is-sigurtà għall-mediċini awtorizzati permezz tal-proċeduri nazzjonali fl-UE kollha.

Peress li l-pożizzjoni tas-CMDh ġiet adottata b'konsens, se tiġi implimentata direttament mill-Istati Membri.