



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 november 2022
EMA/862470/2022

Nieuwe aanbevelingen voor terlipressine bevattende geneesmiddelen bij de behandeling van hepatorenaal syndroom

Op 29 september 2022 heeft het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA nieuwe maatregelen aanbevolen om het risico op respiratoir falen (ernstige ademhalingsproblemen die levensbedreigend kunnen zijn) en sepsis (waarbij bacteriën en hun toxinen in het bloed circuleren, wat leidt tot orgaanschade) te verminderen bij het gebruik van terlipressine bevattende geneesmiddelen bij personen met hepatorenaal syndroom type 1 (HRS type 1) (ernstige nierproblemen bij mensen met gevorderde leverziekte).

De nieuwe maatregelen omvatten het toevoegen van een waarschuwing aan de productinformatie om het gebruik van terlipressine bevattende geneesmiddelen te vermijden bij patiënten met gevorderde acute-op-chronische leverziekte (leverziekte die plotseling verergert) of met gevorderd nierfalen. Patiënten met ademhalingsproblemen moeten een behandeling krijgen om hun aandoening te beheersen voordat een behandeling met terlipressine bevattende geneesmiddelen wordt gestart. Tijdens en na de behandeling moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van respiratoir falen en infectie.

Daarnaast kunnen professionele zorgverleners overwegen om terlipressine bevattende geneesmiddelen toe te dienen als een continue infusie (indruppeling) in een ader in plaats van een bolusinjectie (injectie van een volledige dosis in één keer), aangezien dit het risico op ernstige bijwerkingen kan verminderen.¹

De aanbevelingen volgen op de beoordeling door het PRAC van de beschikbare gegevens, waaronder de resultaten van een klinische studie² onder patiënten met HRS type 1, die erop wezen dat patiënten die werden behandeld met terlipressine bevattende geneesmiddelen binnen negentig dagen na de eerste dosis een grotere kans hadden om luchtwegaandoeningen te ontwikkelen en eraan te overlijden dan degenen die placebo (een schijnbehandeling) kregen.

Hoewel respiratoir falen een bekende bijwerking is van terlipressine bevattende geneesmiddelen, was de frequentie van respiratoir falen in het onderzoek hoger (11 %) dan eerder gemeld in de

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, S. C., Curry, M. P., 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

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



productinformatie. Daarnaast werd in de studie sepsis vastgesteld bij 7 % van de patiënten in de terlipressinegroep, vergeleken met geen van de patiënten in de placebogroep.

De gegevens vertoonden beperkingen, zoals verschillen in de manier waarop terlipressine in de klinische proeven werd gebruikt ten opzichte van de klinische praktijk. Na afweging van deze beperkingen en andere beschikbare gegevens en na overleg met een deskundigengroep bestaande uit professionele zorgverleners met expertise op het gebied van hepatorenaal syndroom concludeerde het PRAC dat nieuwe maatregelen nodig waren om ervoor te zorgen dat de voordelen van terlipressine bevattende geneesmiddelen blijven opwegen tegen de risico's.

De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die de aanbevelingen onderschreef en op 10 november 2022 haar standpunt bepaalde.

Informatie voor patiënten

- Er is een hoger dan voorheen bekend risico op respiratoir falen (ernstige ademhalingsproblemen die levensbedreigend kunnen zijn) gemeld bij het gebruik van terlipressine bevattende geneesmiddelen voor de behandeling van hepatorenaal syndroom type 1 (HRS type 1) (nierproblemen bij mensen met gevorderde leverziekte). Daarnaast is er ook een nieuw risico op sepsis vastgesteld (waarbij bacteriën en hun toxinen in het bloed circuleren, wat leidt tot orgaanschade) wanneer terlipressine bevattende geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van deze ziekte. Het EMA beveelt daarom verschillende maatregelen aan om deze risico's te verminderen.
- Terlipressine bevattende geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van HRS type 1, moeten worden vermeden bij patiënten met gevorderd nierfalen en bij patiënten met gevorderde acute-op-chronische leverziekte, tenzij gebruik van die geneesmiddelen absoluut noodzakelijk wordt geacht.
- Patiënten met ademhalingsproblemen moeten een behandeling krijgen om hun aandoening te beheersen voordat een behandeling met terlipressine bevattende geneesmiddelen wordt gestart.
- Patiënten moeten voor en tijdens de behandeling worden gecontroleerd op respiratoir falen en infectie, en zo nodig worden behandeld.
- Andere aanbevolen maatregelen zijn het toedienen van het geneesmiddel als een continue infusie in plaats van een bolusinjectie (injectie van een volledige dosis in één keer).
- Patiënten die vragen hebben of zich zorgen maken, dienen contact op te nemen met hun professionele zorgverlener.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Er is een hoger dan voorheen bekend risico op respiratoir falen gemeld bij het gebruik van terlipressine bevattende geneesmiddelen voor de behandeling van hepatorenaal syndroom type 1 (HRS type 1). Daarnaast is een nieuw risico op sepsis vastgesteld wanneer terlipressine bevattende geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van deze ziekte.
- Terlipressine bevattende geneesmiddelen moeten worden vermeden bij patiënten met een gevorderde nierfunctiestoornis (serumcreatinine $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) en bij patiënten met acuut-op-chronisch leverfalen graad 3 en/of een score op het model voor terminale leverziekte (MELD-score) van ≥ 39 , tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's.

- De toestand van patiënten bij wie zich nieuwe ademhalingsproblemen voordoen of bestaande luchtwegaandoeningen verergeren, moet voorafgaand aan de behandeling met terlipressine bevattende geneesmiddelen worden gestabiliseerd en tijdens de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd. Als bij patiënten ademhalings symptomen optreden, moet een dosisverlaging van humaan albumine worden overwogen, indien van toepassing. Als de symptomen ernstig zijn of niet verdwijnen, moet de behandeling met terlipressine bevattende geneesmiddelen worden gestaakt.
- Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op symptomen van infectie.
- Daarnaast kunnen professionele zorgverleners overwegen om terlipressine bevattende geneesmiddelen toe te dienen als een continue intraveneuze infusie in plaats van een bolusinjectie, aangezien continue infusie het risico op ernstige bijwerkingen kan verminderen in vergelijking met bolusinjectie.
- Professionele zorgverleners die het geneesmiddel voorschrijven, verstrekken of toedienen zullen te zijner tijd een rechtstreekse kennisgeving (DHPC) ontvangen. De DHPC wordt ook gepubliceerd op een [speciale pagina](#) op de website van het EMA.

Meer over het geneesmiddel

Terlipressine is een vasopressine-analoog. Dit betekent dat het op dezelfde manier werkt als het natuurlijke hormoon vasopressine, dat vernauwing van bepaalde bloedvaten in het lichaam veroorzaakt, met name de bloedvaten die de buikorganen van bloed voorzien. Bij patiënten met HRS type 1 leidt een verhoogde bloeddruk in de lever als gevolg van leverfalen tot verwijding van deze bloedvaten, wat leidt tot een slechte bloedtoevoer naar de nieren. Door de bloedvaten die de buikorganen van bloed voorzien te vernauwen, helpt terlipressine de bloedstroom naar de nieren te herstellen, waardoor de nierfunctie verbetert.

Terlipressine is verkrijgbaar in de vorm van een oplossing en een poeder voor oplossing – beide voor intraveneus gebruik.

Terlipressine bevattende geneesmiddelen zijn in de meeste EU-lidstaten verkrijgbaar onder verschillende namen, waaronder Glypressin, Terlipressine Acetaat en Variquel. Deze middelen zijn niet alleen goedgekeurd voor HRS type 1, maar zijn in verschillende EU-lidstaten ook goedgekeurd voor de behandeling van bloedingen afkomstig van vergrote aderen in de slokdarm en bepaalde vormen van bloedingen in verband met chirurgie.

Meer over de procedure

De beoordeling van terlipressine bevattende geneesmiddelen is op verzoek van Denemarken in gang gezet krachtens [artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG](#).

De beoordeling is uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het PRAC heeft een aantal aanbevelingen gedaan. Aangezien alle terlipressine bevattende geneesmiddelen op nationaal niveau zijn toegelaten, zijn de aanbevelingen van het PRAC toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die haar standpunt heeft bepaald. De CMD(h) is een orgaan waarin de lidstaten van de EU alsook IJsland, Liechtenstein en Noorwegen

vertegenwoordigd zijn. De CMD(h) is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen in de hele EU voor geneesmiddelen die zijn toegelaten via nationale procedures.

Aangezien het standpunt van de CMD(h) met algemene stemmen werd bepaald, zal het rechtstreeks door de lidstaten worden uitgevoerd.