



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 november 2022
EMA/862470/2022

Nya rekommendationer för läkemedel som innehåller terlipressin vid behandling av hepatorenalt syndrom

Den 29 september 2022 rekommenderade EMA:s säkerhetskommitté (PRAC) nya åtgärder för att minska risken för andningssvikt (allvarliga andningssvårigheter som kan vara livshotande) och sepsis (när bakterier och deras toxiner cirkulerar i blodet, vilket leder till organskada) vid användning av läkemedel som innehåller terlipressin hos personer med typ 1-hepatorenalt syndrom (typ 1-HRS) (allvarliga njurproblem hos personer med framskriden leversjukdom).

I de nya åtgärderna ingår att till produktinformationen lägga till en varning för att undvika att läkemedel som innehåller terlipressin används av patienter med framskriden akut-kronisk leversjukdom (leversjukdom som plötsligt förvärras) eller framskriden njursvikt. Patienter med andningsproblem ska få behandling för att hantera sitt tillstånd innan behandling med läkemedel som innehåller terlipressin påbörjas. Under och efter behandlingen ska patienterna övervakas avseende tecken och symtom på andningssvikt och infektion.

Dessutom kan hälso- och sjukvårdspersonal överväga att ge läkemedel som innehåller terlipressin som en kontinuerlig infusion (dropp) i en ven som ett alternativ till att ge det genom bolusinjektion (när hela dosen injiceras i ett enda steg), eftersom detta kan minska risken för allvarliga biverkningar.¹

Rekommendationerna följer PRAC:s granskning av tillgängliga data, inräknat resultat från en klinisk prövning² med patienter med typ 1-HRS, som tydde på att det var mer sannolikt att patienter som behandlades med terlipressin-innehållande läkemedel fick och avled i luftvägssjukdomar inom 90 dagar efter den första dosen än de som fick placebo (överksam behandling).

Även om andningssvikt är en känd biverkning av läkemedel som innehåller terlipressin, var frekvensen av andningssvikt som sågs i studien högre (11 procent) än vad som tidigare rapporterats i produktinformationen. Dessutom visade studien att sepsis förekom hos 7 procent av patienterna i terlipressin-armen, jämfört med ingen i placebogrupperna.

Det fanns begränsningar i uppgifterna, till exempel skillnader i hur terlipressin användes i de kliniska prövningarna jämfört med klinisk praxis. Efter att ha beaktat dessa begränsningar tillsammans med andra tillgängliga data och samrått med en expertgrupp bestående av hälso- och sjukvårdspersonal med expertis inom området för hepatorenalt syndrom, drog PRAC slutsatsen att nya åtgärder

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



behövdes för att säkerställa att nyttan med läkemedel som innehåller terlipressin fortsätter att vara större än riskerna.

PRAC:s rekommendationer lämnades till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMDh) som godkände dem och antog sin ståndpunkt den 10 november 2022.

Information till patienter

- En högre risk för andningssvikt (allvarliga andningssvårigheter som kan vara livshotande) än som tidigare varit känt har rapporterats vid användning av läkemedel som innehåller terlipressin för behandling av hepatorenalt syndrom typ 1 (njurproblem hos personer med framskriden leversjukdom). Dessutom har en ny risk för sepsis (när bakterier och deras toxiner cirkulerar i blodet och leder till organskada) också identifierats när läkemedel som innehåller terlipressin används för att behandla denna sjukdom. EMA rekommenderar därför flera åtgärder för att minska dessa risker.
- Terlipressin-innehållande läkemedel ska undvikas för behandling av typ 1-HRS hos patienter med framskriden njursvikt och patienter med framskriden akut-kronisk leversjukdom, om det inte anses absolut nödvändigt.
- Patienter med andningsproblem ska få behandling mot sitt tillstånd innan behandling med läkemedel som innehåller terlipressin inleds.
- Patienterna ska övervakas med avseende på andningssvikt och infektion före och under behandlingen, och ska behandlas efter behov.
- Andra rekommenderade åtgärder är att ge läkemedlet som en kontinuerlig infusion som alternativ till bolusinjektion (när hela dosen injiceras i ett enda steg).
- Patienter som har frågor eller farhågor bör tala med hälso- och sjukvårdspersonal.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

- En högre risk för andningssvikt än vad som tidigare varit känt har rapporterats vid användning av läkemedel som innehåller terlipressin för behandling av hepatorenalt syndrom typ 1. Dessutom har en ny risk för sepsis identifierats vid användning av terlipressin-innehållande läkemedel för behandling av denna sjukdom.
- Läkemedel som innehåller terlipressin bör undvikas hos patienter med framskriden njurinsufficiens (serumkreatinin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ [$5,0 \text{ mg/dl}$]) och hos patienter med akut-kronisk leversvikt grad 3 och/eller MELD-poäng ≥ 39 , såvida inte nyttan är större än riskerna.
- Patienter med ny debut av andningssvårigheter eller försämring av befintlig luftvägssjukdom ska stabiliseras före behandling med läkemedel som innehåller terlipressin och övervakas noga under behandlingen. Om patienterna får andningssymtom ska en dosminskning av humanalbumin övervägas i tillämpliga fall. Om symtomen är allvarliga eller inte går över ska läkemedel som innehåller terlipressin sättas ut.
- Patienterna ska noga övervakas avseende symtom på infektion.
- Dessutom kan hälso- och sjukvårdspersonal överväga att ge läkemedel som innehåller terlipressin som en kontinuerlig intravenös infusion som ett alternativ till bolusinjektion, eftersom kontinuerlig infusion kan minska risken för allvarliga biverkningar jämfört med bolusinjektion.

- Ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) kommer i sinom tid att skickas till sjukvårdspersonal som förskriver, lämnar ut eller administrerar läkemedlet. Meddelandet kommer också att publiceras på en [särskild sida](#) på EMA:s webbplats.

Mer om läkemedlet

Terlipressin är en vasopressinanalog. Detta innebär att det verkar på ett liknande sätt som det naturliga hormonet vasopressin för att leda till förträngning av vissa blodkärl i kroppen, särskilt dem som försörjer bukorganen. Hos patienter med hepatorenalt syndrom typ 1 leder förhöjt blodtryck i levern på grund av leversvikt till att blodkärlen vidgas, vilket i sin tur leder till dålig blodtillförsel till njurarna. Genom att minska blodkärlen som försörjer bukorganen hjälper terlipressin till att återställa blodflödet till njurarna, vilket förbättrar njurfunktionen.

Terlipressin finns som en lösning och ett pulver till lösning – båda för intravenös användning.

Terlipressin-innehållande läkemedel finns i de flesta av EU:s medlemsstater och under en rad olika namn, däribland Glypressin, Terlipressin Acetate och Variquel. Förutom att de är godkända för typ 1-HRS är de också godkända i flera av EU:s medlemsstater för behandling av blödning från förstörade vener i passagen mellan munnen och magen (matstrupen) och vissa former av blödning i samband med kirurgi.

Mer om förfarandet

Granskningen av läkemedel innehållande terlipressin har inletts på begäran av Danmark, enligt [artikel 31 i direktiv 2001/83/EG](#).

Granskningen genomfördes av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), den kommitté som ansvarar för bedömning av säkerhetsfrågor för humanläkemedel, som lämnade en rad rekommendationer. Eftersom alla terlipressin-innehållande läkemedel har godkänts nationellt lämnades PRAC:s rekommendationer in till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMDh), som har antagit sin ståndpunkt. CMDh är ett organ som företräder EU:s medlemsstater samt Island, Liechtenstein och Norge. Det ansvarar för säkerställandet av harmoniserade säkerhetsnormer för läkemedel som har godkänts via nationella förfaranden inom hela EU.

Eftersom CMDh:s ståndpunkt antogs i samförstånd kommer den att genomföras direkt av medlemsstaterna.