



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 ноември 2022 г.  
EMA/862470/2022

## Нови препоръки за лекарствата, съдържащи терлипресин, за лечение на хепаторенален синдром

На 29 септември 2022 г. Комитетът за безопасност на EMA (PRAC) препоръча нови мерки за намаляване на риска от дихателна недостатъчност (тежки дихателни затруднения, които могат да бъдат животозастрашаващи) и сепсис (когато бактериите и токсините им циркулират в кръвта, което води до увреждане на органите) при употребата на лекарства, съдържащи терлипресин, при хора с хепаторенален синдром тип 1 (тип 1 HRS) (сериозни бъбречни проблеми при хора с напреднало чернодробно заболяване).

Новите мерки включват добавяне в информацията за продукта на предупреждение, за да се избегне употребата на лекарства, съдържащи терлипресин, при пациенти с напреднало остро или хронично чернодробно заболяване (чернодробно заболяване, което внезапно се влошава) или напреднала бъбречна недостатъчност. На пациентите с дихателни проблеми трябва да се приложи лечение за овладяване на състоянието им, преди да се започне лечение с лекарства, съдържащи терлипресин. По време на лечението и след него пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на дихателна недостатъчност и инфекция.

Освен това медицинските специалисти могат да обмислят приложението на лекарствата, съдържащи терлипресин, като продължителна инфузия (вливане) във вената като алтернатива на прилагането чрез болус инжекция (пълна доза, инжектирана наведнъж), тъй като това може да намали риска от тежки нежелани реакции<sup>1</sup>.

Препоръките са вследствие от прегледа на PRAC на наличните данни, включително резултатите от клинично изпитване<sup>2</sup>, обхващащо пациенти с тип 1 HRS, които предполагат, че при пациентите, лекувани с лекарства, съдържащи терлипресин, има по-голяма вероятност да изпитат и умрат от респираторни нарушения в рамките на 90 дни след първата доза в сравнение с пациентите, на които е прилагано плацебо (сляпо лечение).

Въпреки че дихателната недостатъчност е известна нежелана реакция при лекарствата, съдържащи терлипресин, честотата на респираторната недостатъчност, наблюдавана в проучването, е по-висока (11 %) от честотата, съобщена преди това в информацията за продукта.

<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



Освен това в проучването се съобщава за сепсис при 7 % от пациентите в групата с терлипесин в сравнение с нито един в групата с плацебо.

Има ограничения на данните, например разлики в начина, по който терлипесин е използван в клиничните изпитвания в сравнение с клиничната практика. След като разгледа тези ограничения заедно с други налични данни и като се консултира с експертна група, съставена от медицински специалисти с опит в областта на хепатореналния синдром, PRAC заключи, че са необходими нови мерки, за да се гарантира, че ползите от лекарствата, съдържащи терлипесин, продължават да превишават рисковете.

Препоръките на PRAC са изпратени до Координационната група за взаимно признаване и децентрализирани процедури — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh), която ги одобри и прие на 10 ноември 2022 г.

### **Информация за пациентите**

- При употребата на лекарствени продукти, съдържащи терлипесин, за лечение на хепаторенален синдром тип 1 (тип 1 HRS) (бъбречни проблеми при хора с напреднало чернодробно заболяване) се съобщава по-висок от предварително известния риск от дихателна недостатъчност (тежко затруднено дишане, което може да е животозастрашаващо). Освен това е установен и нов риск от сепсис (когато бактериите и токсините им циркулират в кръвта, което води до увреждане на органите), когато се използват лекарства, съдържащи терлипесин, за лечение на това заболяване. Поради това EMA препоръчва редица мерки за намаляване на тези рискове.
- Когато се използват за лечение на тип 1 HRS, лекарствата, съдържащи терлипесин, трябва да се избягват при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност и при пациенти с напреднало остро-хронично чернодробно заболяване, освен ако това не се счита за абсолютно необходимо.
- На пациентите с дихателни проблеми трябва да се прилага лечение за овладяване на състоянието им, преди да се започне лечение с лекарства, съдържащи терлипесин.
- Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за дихателна недостатъчност и инфекция преди и по време на лечението, като те трябва да се лекуват според необходимостта.
- Други препоръчителни мерки включват прилагане на лекарството под формата на непрекъсната инфузия като алтернатива на болус инжекцията (пълна доза, инжектирана наведнъж).
- Пациентите, които имат въпроси или опасения, трябва да се свържат със своя медицински специалист.

### **Информация за медицинските специалисти**

- Съобщен е по-висок от предварително известния риск от дихателна недостатъчност при употребата на лекарства, съдържащи терлипесин, за лечение на хепаторенален синдром тип 1 (тип 1 HRS). В допълнение е установен нов риск от сепсис при употребата на лекарства, съдържащи терлипесин, за лечение на това заболяване.
- Лекарствата, съдържащи терлипесин, трябва да се избягват при пациенти с напреднала бъбречна дисфункция (серумен креатинин  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) и при пациенти с остро-

хронична чернодробна недостатъчност степен 3 и/или модел за скор на чернодробно заболяване в краен стадий (MELD)  $\geq$  39 MELD, освен ако ползите не превишават рисковете.

- Пациентите с новопоявили се затруднения в дишането или влошаване на съществуващо респираторно заболяване трябва да се стабилизират преди лечението с лекарства, съдържащи терлипресин, и трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението. Ако пациентите развият респираторни симптоми, трябва да се обмисли намаляване на дозата на човешкия албумин, ако е приложимо. Ако симптомите са тежки или не отзвучават, лекарствата, съдържащи терлипресин, трябва да бъдат спрени.
- Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за симптоми на инфекция.
- Освен това медицинските специалисти могат да обмислят прилагането на лекарствата, съдържащи терлипресин, като продължителна интравенозна инфузия като алтернатива на болус инжекцията, тъй като продължителната инфузия може да намали риска от тежки нежелани събития в сравнение с болус инжекцията.
- До медицинските специалисти, които предписват, отпускат или прилагат лекарството ще бъде изпратено своевременно директно съобщение до медицинските специалисти (DHPC). Освен това DHPC ще бъде публикувано на [специална страница](#) на уебсайта на ЕМА.

---

### Повече за лекарството

Терлипресин е аналог на вазопресин. Това означава, че действа по подобен начин на естествения хормон вазопресин, като причинява стесняване на определени кръвоносни съдове в организма, по-специално кръвоносните съдове, които снабдяват коремните органи. При пациенти с тип 1 HRS повишеното кръвно налягане в черния дроб поради чернодробна недостатъчност причинява разширяване на тези кръвоносни съдове, което води до недостатъчно кръвоснабдяване на бъбреците. Като стеснява кръвоносните съдове, които снабдяват коремните органи, терлипресин помага за възстановяването на притока на кръв към бъбреците, с което подобрява бъбречната функция.

Терлипресин се предлага под формата на разтвор и прах за разтвор, като и двата са за интравенозно приложение.

Лекарствата, съдържащи терлипресин, се предлагат в повечето държави — членки на ЕС, и под различни имена, включително Glypressin, Terlipressin Acetate и Variquel. Освен че са разрешени за тип 1 HRS, те са разрешени в няколко държави — членки на ЕС, и за лечение на кръвоизливи от разширени вени в прохода между устата и стомаха (хранопровода) и на определени форми на кървене, свързани с хирургична операция.

### Повече за процедурата

Преразглеждането на лекарствата, съдържащи терлипресин, е започнато по искане на Дания съгласно [член 31 от Директива 2001/83/ЕО](#).

Преразглеждането е извършено от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC, отговарящ за оценката на въпросите, свързани с безопасността на лекарствата за хуманна употреба), който изготви набор от препоръки. Тъй като лекарствата, съдържащи терлипресин, са разрешени за употреба на национално ниво, препоръките на PRAC са препратени

до Координационната група за взаимно признаване и децентрализирани процедури — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh), която е приела становището си. CMDh е представителен орган на държавите — членки на ЕС, както и на Исландия, Лихтенщайн и Норвегия. CMDh отговаря за осигуряване на хармонизирани стандарти за безопасност за лекарствата, разрешени чрез национални процедури в ЕС.

Тъй като становището на CMDh е прието с консенсус, то ще бъде пряко изпълнено от държавите членки.