



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 noiembrie 2022  
EMA/862470/2022

## Noi recomandări pentru medicamentele care conțin terlipresină în tratamentul sindromului hepatorenal

La 29 septembrie 2022, comitetul pentru siguranța medicamentelor (PRAC) din cadrul EMA a recomandat noi măsuri de reducere a riscului de insuficiență respiratorie (dificultăți de respirație severe care pot pune viața în pericol) și septicemie (când în sânge circulă bacterii și toxine care duc la leziuni ale organelor) în cazul utilizării medicamentelor care conțin terlipresină la persoane cu sindrom hepatorenal de tip 1 (SHR de tip 1) (probleme renale grave la persoanele cu boală hepatică în stadiu avansat).

Noile măsuri includ adăugarea la informațiile referitoare la medicament a unei atenționări pentru evitarea utilizării medicamentelor care conțin terlipresină la pacienți cu acutizarea bolii hepatice cronice în stadiu avansat (când boala hepatică se agravează brusc) sau cu insuficiență renală în stadiu avansat. Pacienții cu probleme respiratorii trebuie să primească tratament pentru afecțiunea lor înainte de a începe tratamentul cu medicamente care conțin terlipresină. În timpul tratamentului și după aceea, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență respiratorie și infecție.

În plus, profesioniștii din domeniul sănătății pot avea în vedere administrarea de medicamente care conțin terlipresină sub formă de perfuzie intravenoasă continuă (picurare în venă), ca alternativă la injectarea în bolus (injectarea dozei întregi deodată), deoarece astfel se poate reduce riscul de reacții adverse severe.<sup>1</sup>

Recomandările au fost formulate în urma evaluării de către PRAC a datelor disponibile, inclusiv a rezultatelor dintr-un studiu clinic<sup>2</sup> care a cuprins pacienți cu SHR de tip 1 și care a sugerat că, în decurs de 90 de zile de la prima doză, la pacienții tratați cu medicamente care conțin terlipresină probabilitatea de apariție a afecțiunilor respiratorii și de deces din cauza acestor afecțiuni a fost mai mare decât la cei care au primit placebo (un preparat inactiv).

Deși insuficiența respiratorie este o reacție adversă cunoscută a medicamentelor care conțin terlipresină, frecvența insuficienței respiratorii observată în cadrul studiului a fost mai mare (11 %) decât cea raportată anterior în informațiile referitoare la medicament. În plus, studiul a raportat

<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



septicemie la 7 % din pacienții din brațul cu terlipresină, comparativ cu niciunul din cei din grupul placebo.

Au existat limitări ale datelor, cum ar fi diferențe între modul de utilizare a terlipresinei în studiile clinice, față de practica clinică. După analizarea acestor limitări și a altor date disponibile și după consultarea unui grup de experți format din profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în ceea ce privește sindromul hepatorenal, PRAC a concluzionat că sunt necesare măsuri noi pentru a se asigura că beneficiile medicamentelor care conțin terlipresină sunt în continuare mai mari decât riscurile.

Recomandările PRAC au fost transmise Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMDh), care le-a aprobat și a adoptat o poziție la 10 noiembrie 2022.

### **Informații pentru pacienți**

- S-a raportat un risc mai mare de insuficiență respiratorie (dificultăți de respirație severe care pot pune viața în pericol) decât riscul cunoscut anterior în cazul utilizării medicamentelor care conțin terlipresină pentru tratamentul sindromului hepatorenal de tip 1 (SHR de tip 1) (probleme renale la persoane cu boală hepatică în stadiu avansat). În plus, s-a identificat un risc nou de septicemie (când în sânge circulă bacterii și toxine care duc la leziuni ale organelor) în cazul utilizării medicamentelor care conțin terlipresină pentru tratarea acestei boli. Prin urmare, EMA recomandă o serie de măsuri pentru reducerea acestor riscuri.
- Medicamentele care conțin terlipresină, utilizate pentru tratamentul SHR de tip 1, trebuie evitate la pacienți cu insuficiență renală în stadiu avansat și la pacienți cu acutizarea bolii hepatice cronice în stadiu avansat, cu excepția cazului în care se consideră absolut necesar.
- Pacienții cu probleme respiratorii trebuie să primească tratament pentru afecțiunea lor înainte de a începe tratamentul cu medicamente care conțin terlipresină.
- Înaintea și în timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea insuficienței respiratorii și a infecției și trebuie tratați în mod corespunzător.
- Alte măsuri recomandate includ administrarea medicamentului sub formă de perfuzie continuă, ca alternativă la injectarea în bolus (doza întreagă injectată deodată).
- Pacienții care au întrebări sau motive de îngrijorare trebuie să se adreseze medicului lor.

### **Informații pentru personalul medical**

- S-a raportat un risc mai mare de insuficiență respiratorie decât riscul cunoscut anterior în cazul utilizării medicamentelor care conțin terlipresină pentru tratamentul sindromului hepatorenal de tip 1 (SHR de tip 1). În plus, s-a identificat un risc nou de septicemie asociat cu utilizarea medicamentelor care conțin terlipresină pentru tratarea acestei boli.
- Medicamentele care conțin terlipresină trebuie evitate la pacienții cu disfuncție renală în stadiu avansat [creatinină serică  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)] și la pacienții cu acutizarea insuficienței hepatice cronice de gradul 3 și/sau cu scor MELD  $\geq 39$  (model pentru boala hepatică în stadiu terminal - MELD), cu excepția cazului în care beneficiile sunt mai mari decât riscurile.
- Pacienții la care apar dificultăți de respirație noi sau la care se agravează boala respiratorie existentă trebuie stabiliți înainte de începerea tratamentului cu medicamente care conțin terlipresină și trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului. Dacă pacienții prezintă

simptome respiratorii, trebuie avută în vedere reducerea dozei de albumină umană, dacă este cazul. Dacă simptomele sunt severe sau nu dispar, trebuie oprită administrarea medicamentelor care conțin terlipresină.

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea simptomelor de infecție.
- În plus, profesioniștii din domeniul sănătății pot avea în vedere administrarea de medicamente care conțin terlipresină sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, ca alternativă la injectarea în bolus, deoarece perfuzia continuă poate reduce riscul de evenimente adverse severe, comparativ cu injectarea în bolus.
- Se va trimite în timp util o comunicare directă profesioniștilor din domeniul sănătății care prescriu, eliberează sau administrează medicamentul. Această comunicare va fi publicată și pe [pagina dedicată](#) de pe site-ul EMA.

---

### **Informații suplimentare despre medicament**

Terlipresina este un analog al vasopresinei. Aceasta înseamnă că acționează în mod similar cu hormonul natural vasopresină, cauzând îngustarea anumitor vase de sânge din corp, în special a celor care alimentează organele abdominale. La pacienții cu SHR de tip 1, creșterea tensiunii arteriale la nivelul ficatului din cauza insuficienței hepatice duce la lărgirea acestor vase de sânge, ceea ce duce la un aport scăzut de sânge la rinichi. Îngustând vasele de sânge care alimentează organele abdominale, terlipresina ajută la restabilirea fluxului sanguin la nivelul rinichilor, îmbunătățind astfel funcția renală.

Terlipresina este disponibilă sub formă de soluție și pulbere pentru soluție, ambele pentru administrare intravenoasă.

Medicamentele care conțin terlipresină sunt disponibile în majoritatea statelor membre ale UE și sub diferite denumiri, printre care Glypressin, Terlipressin Acetate și Variquel. Pe lângă faptul că sunt autorizate pentru SHR de tip 1, acestea sunt autorizate în mai multe state membre ale UE și pentru tratarea sângerărilor din venele lărgite ale esofagului (partea tubului digestiv care leagă gura de stomac) și al anumitor forme de sângerare asociate cu operațiile chirurgicale.

### **Informații suplimentare despre procedură**

Reevaluarea medicamentelor care conțin terlipresină a fost inițiată la cererea Danemarcei, în temeiul [articolului 31 din Directiva 2001/83/CE](#).

Reevaluarea a fost realizată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), care răspunde de evaluarea aspectelor privind siguranța medicamentelor de uz uman și care a făcut o serie de recomandări. Deoarece toate medicamentele care conțin terlipresină sunt autorizate la nivel național, recomandările PRAC au fost transmise Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMDh), care a adoptat o poziție. CMDh este un organism care reprezintă statele membre ale UE, precum și Islanda, Liechtenstein și Norvegia, și care răspunde de asigurarea unor standarde de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin proceduri naționale pe întreg teritoriul UE.

Întrucât poziția CMDh a fost adoptată prin consens, aceasta va fi pusă în aplicare direct de către statele membre.