

1.12.2022

Terlipresín EVER Pharma (terlipresín): Závažné až fatálne respiračné zlyhanie a sepsa/septický šok u pacientov s hepatorenálnym syndrómom 1. typu (HRS 1. typu)

Vážený pán doktor, vážená pani doktorka,

Spoločnosť EVER Valinject GmbH si Vás po dohode s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) dovoľuje informovať o nasledujúcich skutočnostiach:

Zhrnutie

- **Terlipresín môže spôsobiť závažné až fatálne respiračné zlyhanie u pacientov s hepatorenálnym syndrómom 1. typu (HRS 1. typu) častejšie, ako bolo doteraz známe.**
- **Terlipresín môže zvýšiť riziko sepsy/septického šoku u pacientov s HRS 1. typu.**
- **Vyhňte sa podávaniu terlipresínu u pacientov s pokročilou renálnou dysfunkciou (východisková hodnota sérového kreatinínu [Scr] $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) z dôvodu zníženej účinnosti lieku, zvýšenej úmrtnosti a zvýšeného rizika nežiaducich účinkov pozorovaných u týchto pacientov, pokiaľ sa nevyhodnotí, že prínos lieku prevyšuje riziká.**
- **Vyhňte sa podávaniu terlipresínu pacientom s akútnym zlyhaním pečene v teréne jej chronického poškodenia (ACLF) 3. stupňa a/alebo skóre ≥ 39 podľa modelu pre konečné štádium ochorenia pečene (MELD), z dôvodu zníženej účinnosti lieku, zvýšenej úmrtnosti a zvýšeného rizika respiračného zlyhania u týchto pacientov, pokiaľ sa nevyhodnotí, že prínos lieku prevyšuje riziká.**
- **Pred podaním prvej dávky terlipresínu stabilizujte pacientov, u ktorých sa vyskytli nové respiračné ťažkosti alebo došlo k zhoršeniu ich existujúceho respiračného ochorenia. Títo pacienti majú byť počas liečby pozorne sledovaní. Ak sa u pacientov objavia respiračné symptómy a používa sa u nich ľudský albumín, má sa zvážiť zníženie jeho dávky. Ak sú príznaky závažné alebo neustúpia, liečba terlipresínom sa má ukončiť.**
- **Pozorne sledujte pacientov, či sa u nich nevyskytnú príznaky a symptómy infekcie.**
- **Terlipresín sa môže podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia. Podávanie terlipresínu vo forme kontinuálnej intravenózneho infúzie môže byť spojené s nižším výskytom závažných nežiaducich účinkov ako pri podávaní vo forme intravenózneho bolusu.**

Základné informácie o bezpečnostnom probléme

Terlipresín je indikovaný pri hepatorenálnom syndróme 1. typu (HRS 1. typu), krvácaní z ezofageálnych varixov a krvácaní v súvislosti s chirurgickým zákrokom najmä z gastrointestinálneho a urogenitálneho traktu. Indikácie sa v jednotlivých krajinách EÚ líšia.

Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) agentúry EMA ukončil preskúmanie bezpečnosti terlipresínu pri liečbe HRS 1. typu na základe výsledkov štúdie CONFIRM¹.

CONFIRM bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia skúmajúca účinnosť a bezpečnosť terlipresínu v kombinácii s albumínom, ktorá sa uskutočnila v Spojených štátoch a v Kanade. V tejto štúdii pacienti dostávali albumín spolu s terlipresínom.

V štúdii bol dosiahnutý primárny koncový ukazovateľ účinnosti, pričom 63 zo 199 (32 %) pacientov v skupine s terlipresínom v porovnaní so 17 zo 101 (17 %) pacientov v skupine s placebo dosiahlo overenú reverziu HRS ($p = 0,006$). V ďalšom sekundárnom ukazovateli - úmrtnosti do <90 dní - sa však prínos terlipresínu neukázal. Na 90. deň došlo k úmrtiu 101 pacientov (51 %) v skupine s terlipresínom a 45 pacientov (45 %) v skupine s placebo. Úmrtnosť do 90 dní v dôsledku všetkých respiračných porúch zo všetkých príčin sa vyskytla u 22 pacientov (11 %) v skupine s terlipresínom a u 2 pacientov (2 %) v skupine s placebo. Výskyt respiračného zlyhania zo všetkých príčin bol vyšší v skupine s terlipresínom ako v skupine s placebo (20 pacientov (10 %) oproti 3 pacientom (3 %) pre respiračné zlyhanie; 8 pacientov (4 %) oproti 2 pacientom (2 %) pre akútne respiračné zlyhanie). Hoci respiračné zlyhanie je známym nežiaducim účinkom terlipresínu, frekvencia výskytu respiračného zlyhania pozorovaná v štúdii bola vyššia, ako bola predtým uvedená v informáciách o lieku.

Okrem toho štúdia preukázala nerovnováhu vo všetkých prípadoch sepsy/septického šoku. V skupine s terlipresínom bolo hlásených 14 pacientov (7 %) so všetkými závažnými nežiaducimi účinkami súvisiacimi so sepsou a septickým šokom oproti 0 pacientom (0 %) v skupine s placebo; 8/14 pacientov so sepsou v terlipresínovej skupine v dôsledku tejto udalosti zomrelo. Sepsa/septický šok sa predtým nespájal s terlipresínom a presný mechanizmus nie je známy.

PRAC tiež poznamenal, že znížená účinnosť, zvýšená úmrtnosť a zvýšené riziko závažných nežiaducich udalostí sa pozorovali v klinických štúdiách, keď sa terlipresín používal na liečbu HRS 1. typu u pacientov s pokročilou renálnou dysfunkciou (východisková hodnota sérového kreatinínu [Scr] ≥ 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) a u pacientov s akútnym zlyhaním pečene v teréne jej chronického poškodenia (ACLF) 3. stupňa. Riziko rozvoja respiračného zlyhania je obzvlášť výrazné u pacientov s ACLF 3. stupňa a/alebo MELD skóre ≥ 39 . Napriek obmedzeným údajom zo štúdie CONFIRM, vrátane druhu údajov (post hoc analýza) a možných rozdielov s klinickou praxou v EÚ, sa dôkazy považujú za dostatočné na odôvodnenie potreby zaviesť odporúčania do informácií o lieku.

PRAC vzal do úvahy aj údaje z otvorenej randomizovanej kontrolovanej štúdie od Cavallina a spol.², ktorá naznačila, že podávanie terlipresínu vo forme kontinuálnej intravenózneho infúzie je spojené s nižším výskytom nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou ako pri podávaní vo forme intravenózneho bolusu. Rozdiel v rýchlosti odpovede na terlipresín medzi skupinami s kontinuálnou infúziou a bolusom nebol štatisticky významný.

Berúc do úvahy dostupné údaje a po konzultácii s expertnou skupinou zloženou zo zdravotníckych pracovníkov s odbornými znalosťami v oblasti HRS 1. typu, výbor PRAC dospel k záveru, že je potrebná aktualizácia informácií o lieku, aby sa znížilo riziko respiračného zlyhania a sepsy/septického šoku, počas liečby HRS 1. typu terlipresínom.

Informácie o lieku (SPC a PIL) Terlipresín EVER Pharma budú aktualizované, aby obsahovali upozornenia súvisiace s použitím terlipresínu u pacientov so Scr ≥ 5 mg/dl a ACLF 3. stupňa a/alebo skóre modelu konečného štádia ochorenia pečene (MELD) ≥ 39 ; informácie a usmernenia o riziku sepsy/septického šoku a respiračného zlyhania a alternatívny spôsob podávania terlipresínu vo forme kontinuálnej intravenózneho infúzie s počiatočnou dávkou 2 mg terlipresínacetátu/24 hodín a zvýšenou na maximálne 12 mg terlipresínu acetát/24 hodín.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s užívaním lieku Terlipresín EVER Pharma na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

tel.: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/> Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Kontaktné údaje spoločnosti

Podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s liekom Terlipresín EVER Pharma môžete hlásiť aj lokálnej pobočke držiteľa rozhodnutia o registrácii. Ak budete mať ďalšie otázky, alebo potrebujete doplňujúce informácie, obráťte sa, prosím, na:

PHARMAGEN Trade SK s.r.o.

Člen EVER Pharma Group

Jaskový Rad 5

831 01 Bratislava, Slovensko

Tel.: +420 721 137 749

E-mail: info@pharmagen.cz

Referencie

1. Wong F, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):818-828. doi: 10.1056/NEJMoa2008290 [CONFIRM trial].
2. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, Stanco M, Rosi S, Sticca A, Cillo U, Angeli P. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. Hepatology. 2016 Mar;63(3):983-92.

S pozdravem / Best Regards



MVDr. Petr Seidl

Výkonný ředitel / Chief Executive Officer

PHARMAGEN Trade SK, s.r.o.
Jaskový rad 5
831 01 Bratislava
IČO: 461 35 537

