

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

1. prosinec 2022

Terlipresin acetát EVER Pharma (terlipresin): Závažné až fatální respirační selhání a sepse/septický šok u pacientů s hepatorenálním syndromem typu 1 (HRS typu 1)

Vážená paní doktorko/vážený pane doktore,

Vážená paní magistro/vážený pane magistře,

Společnost EVER Valinject GmbH po dohodě s Evropskou lékovou agenturou (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) si vás dovoluje informovat o následujících skutečnostech:

Shrnutí

- **Terlipresin může způsobit závažné až fatální respirační selhání u pacientů s hepatorenálním syndromem typu 1 (HRS typu 1) s vyšší frekvencí, než bylo dosud známo.**
- **Terlipresin může zvýšit riziko sepse/septického šoku u pacientů s HRS typu 1.**
- **Vyhnete se podávání terlipresinu u pacientů s pokročilou renální dysfunkcí (výchozí sérový kreatinin [sCr] $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) z důvodu snížené účinnosti, zvýšené mortality a zvýšeného rizika nežádoucích účinků pozorovaných u těchto pacientů, pokud přínos léčby jednoznačně nepřeváží rizika.**
- **Vyhnete se podávání terlipresinu u pacientů s akutním zhoršením jaterního selhání (ACLF, acute on chronic liver failure grade 3 a/nebo MELD skóre ≥ 39) z důvodu snížené účinnosti, zvýšené mortality a zvýšeného rizika respiračního selhání u těchto pacientů, pokud přínos léčby jednoznačně nepřeváží rizika.**
- **Pacienti s nově vzniklými dýchacími potížemi anebo zhoršením stávajících respiračních potíží musí být stabilizováni před podáním první dávky terlipresinu. Tito pacienti by měli být během léčby pečlivě sledováni s ohledem na příznaky a rozvoj respiračního selhání. Pokud se u pacienta rozvinou respirační symptomy, je potřeba zvážit snížení dávky lidského albuminu. Pokud se jedná o závažné symptomy nebo symptomy neodeznívají, terlipresin musí být vysazen.**
- **Pečlivě sledujte pacienty, zda se u nich nevyskytují příznaky a symptomy infekce.**
- **Terlipresin může být podáván jako kontinuální intravenózní infuze. Podávání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze může být spojeno s nižším výskytem závažných nežádoucích účinků než při podávání intravenózním bolusem.**

Základní informace o bezpečnostním problému

Terlipresin je indikován u hepatorenálního syndromu typu 1 (HRS typu 1), při krvácení z jícnových varixů a krvácení v souvislosti s chirurgickým zákrokem zejména z gastrointestinálního a urogenitálního traktu. Indikace se mohou lišit v jednotlivých státech EU.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) agentury EMA ukončil celoevropské přehodnocení bezpečnosti terlipresinu při léčbě HRS typu 1, které bylo zahájeno na základě výsledků studie CONFIRM¹.

CONFIRM byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie zkoumající účinnost a bezpečnost terlipresinu podávaného spolu s albuminem, která se uskutečnila ve Spojených státech a Kanadě.

Studie splnila svůj primární cílový parametr účinnosti, přičemž 63 ze 199 (32 %) pacientů ve skupině s terlipresinem ve srovnání se 17 ze 101 (17 %) ve skupině s placebem dosáhlo ověřené reverze HRS ($p = 0,006$). Nicméně, sekundární parametr (<90-denní mortalita) neprokázal přínos terlipresinu. Ke dni 90 došlo k úmrtí u 101 pacientů (51 %) ve skupině s terlipresinem a u 45 pacientů (45 %) ve skupině s placebem. Úmrtnost do 90 dnů v důsledku respiračních poruch ze všech příčin se vyskytla u 22 pacientů (11 %) ve skupině s terlipresinem a u 2 pacientů (2 %) ve skupině s placebem. Výskyt respiračního selhání ze všech příčin byl vyšší ve skupině s terlipresinem než ve skupině s placebem (20 pacientů (10 %) oproti 3 pacientům (3 %) respirační selhání; 8 pacientů (4 %) oproti 2 pacientům (2 %) akutní respirační selhání). Přestože respirační selhání je známým nežádoucím účinkem terlipresinu, frekvence respiračního selhání pozorovaná ve studii byla vyšší, než bylo známo a očekáváno vzhledem k předchozím dostupným informacím o léčivých přípravcích obsahujících terlipresin.

Navíc, studie prokázala nerovnoměrné rozdělení případů sepse/septického šoku. Ve skupině s terlipresinem bylo hlášeno čtrnáct pacientů (7 %) se závažnými nežádoucími účinky souvisejícími se sepsí a septickým šokem oproti 0 pacientům (0 %) ve skupině s placebem; 8 ze 14 pacientů se sepsí v terlipresinové skupině zemřelo v důsledku této události. Sepse/septický šok nebyl dosud spojován s terlipresinem a přesný mechanismus není znám.

PRAC také zaznamenal, že byla pozorována snížená účinnost, zvýšená mortalita a zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků v klinických studiích, v nichž byl terlipresin používán k léčbě HRS typu 1 u pacientů s pokročilou renální dysfunkcí (výchozí sérový kreatinin [sCr] $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) a u pacientů s akutním zhoršením jaterního selhání (ACLF) 3. stupně. Riziko rozvoje respiračního selhání je obzvláště výrazné u pacientů s ACLF 3. stupně a/nebo MELD skóre ≥ 39 . Navzdory limitacím studie CONFIRM včetně typu analýzy údajů (post hoc analýza) a možných rozdílů v klinické praxi v EU, jsou důkazy považovány za dostatečné k odůvodnění potřeby zavést nová doporučení do Souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC).

PRAC vzal do úvahy také údaje z open-label randomizované kontrolované studie od Cavallina et al.², která naznačila, že podávání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze je spojeno s nižším výskytem nežádoucích účinků souvisejících s léčbou než při podání ve formě intravenózní bolusovou injekcí. Rozdíl v rychlosti odpovědi na terlipresin mezi skupinami s kontinuální infuzí a bolusem nebyl statisticky významný.

S přihlédnutím k dostupným údajům a po konzultaci s expertní skupinou složenou ze zdravotnických pracovníků s odbornými znalostmi v oblasti HRS typu 1 dospěl výbor PRAC k závěru, že je nutná aktualizace informací o přípravku, aby se snížilo riziko respiračního selhání a sepse/septického šoku, při podávání terlipresinu v léčbě HRS typu 1.

Souhrnné informace o přípravku Terlipresin acetát EVER Pharma jsou nyní aktualizovány, aby obsahovaly upozornění o použití terlipresinu u pacientů se sCr ≥ 5 mg/dl a ACLF 3. stupně a/nebo

MELD \geq 39; informace a doporučení ohledně rizika sepse/septického šoku a respiračního selhání a alternativní způsob podávání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze s počáteční dávkou 2 mg terlipresinacetátu/24 hodin, zvýšenou na maximálně 12 mg terlipresinu acetát/24 hodin.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Kontaktní údaje na lokálního zástupce držitele rozhodnutí o registraci

Podezření na nežádoucí účinky související s přípravkem Terlipresin acetát EVER Pharma můžete hlásit také místní pobočce držitele rozhodnutí o registraci. Budete-li mít další dotazy, nebo potřebujete doplňující informace, obraťte se prosím na:

PHARMAGEN Trade SK s.r.o.
Člen EVER Pharma Group
Reinerova 1712/9
163 00 Praha 6, Česká republika
Tel.: +420 721 137 749
E-mail: info@pharmagen.cz

Reference

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.