

01/12/2022

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Terlipresyna: ciężka lub śmiertelna niewydolność oddechowa i posocznica/wstrząs septyczny u pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym typu 1 (typ 1 HRS)

Szanowni Państwo,

W porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przedstawiciele poniżej wymienionych podmiotów odpowiedzialnych pragną przekazać następujące informacje:

Podsumowanie

- Terlipresyna może powodować ciężką lub śmiertelną niewydolność oddechową u pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym typu 1 (typ 1 HRS ang. type 1 hepatorenal syndrome) z częstością większą niż wcześniej znana.
- Terlipresyna może zwiększać ryzyko wystąpienia sepsy/wstrząsu septycznego u pacjentów z HRS typu 1.
- Należy unikać stosowania terlipresyny u pacjentów z zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek, tj. z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), ze względu na zmniejszoną skuteczność, zwiększoną śmiertelność i zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych obserwowanych w tej grupie pacjentów, chyba że przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.
- Należy unikać terlipresyny u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, zdefiniowaną jako ostra, nałożoną na przewlekłą niewydolność wątroby (ang. Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF) stopnia 3 i(lub) z liczbą punktów w skali MELD (ang. Model for End-stage Liver Disease) wynoszącą ≥ 39 ze względu na zmniejszoną skuteczność, zwiększoną śmiertelność i zwiększone ryzyko niewydolności oddechowej obserwowane w tej grupie pacjentów, chyba że przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.
- Przed podaniem pierwszej dawki terlipresyny należy ustabilizować pacjentów z nowo pojawiającymi się trudnościami w oddychaniu lub nasileniem choroby układu oddechowego. Pacjenci ci powinni być ściśle monitorowani podczas leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ze strony układu oddechowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki albuminy ludzkiej, jeśli jest stosowana. Jeśli objawy są ciężkie lub nie ustępują, należy przerwać leczenie terlipresyną.
- Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych, które mogą wskazywać na rozwój zakażenia.
- Terlipresynę można podawać w ciągłej infuzji dożylniej (iv.). Podawanie terlipresyny w postaci ciągłej infuzji dożylniej może wiązać się z mniejszą częstością występowania ciężkich działań niepożądanych niż po podaniu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Terlipresyna jest wskazana w przypadku zespołu wątrobowo-nerkowego typu 1 (ang. type 1 HRS), krwawienia z żyłaków przełyku oraz krwawienia związanego z zabiegiem chirurgicznym, szczególnie z przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego. Wskazania różnią się w poszczególnych krajach Unii Europejskiej (UE).

Komitet EMA ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) zakończył przegląd bezpieczeństwa terlipresyny w leczeniu HRS typu 1 na podstawie wyników badania CONFIRM1.¹

Badanie CONFIRM było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem badającym skuteczność i bezpieczeństwo terlipresyny z albuminą, które przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. W badaniu pacjenci otrzymywali albuminę razem z terlipresyną.

Badanie osiągnęło swój pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, u 63 ze 199 (32%) pacjentów w ramieniu terlipresyny w porównaniu z 17 ze 101 (17%) pacjentów w ramieniu placebo, którzy osiągnęli zweryfikowane odwrócenie HRS ($p = 0,006$). Jednak dodatkowy drugorzędowy wynik śmiertelności <90 dni nie wykazał korzyści ze stosowania terlipresyny. Do 90 dnia zgon nastąpił u 101 pacjentów (51%) w grupie terlipresyny oraz u 45 pacjentów (45%) w grupie placebo. Śmierć w ciągu 90 dni z powodu zaburzeń oddechowych ze wszystkich przyczyn wystąpiła u 22 pacjentów (11%) w grupie terlipresyny i 2 pacjentów (2%) w grupie placebo. Częstość występowania niewydolności oddechowej z wszystkich przyczyn była wyższa w grupie terlipresyny niż w grupie placebo (20 pacjentów (10%) vs. 3 pacjentów (3%) z niewydolnością oddechową; 8 pacjentów (4%) vs. 2 pacjentów (2%).) w przypadku ostrej niewydolności oddechowej). Chociaż niewydolność oddechowa jest znanym działaniem niepożądanym terlipresyny, obserwowana w badaniu częstość występowania niewydolności oddechowej była wyższa niż wcześniej opisana w informacji o produkcie.

Ponadto badanie wykazało brak równowagi we wszystkich przypadkach posocznicy/wstrząsu septycznego. Zgłoszono czternastu pacjentów (7%) w ramieniu terlipresyny z poważnymi działaniami niepożądanymi ze wszystkich przyczyn związanymi z posocnicą i wstrząsem septycznym w porównaniu z 0 pacjentami (0%) w ramieniu placebo; 8/14 pacjentów z sepsą w ramieniu z terlipresyną zmarło z powodu tego zdarzenia. Sepsa/wstrząs septyczny nie był wcześniej powiązany z terlipresyną, a dokładny mechanizm jest nieznan.

PRAC zauważył również, że w badaniach klinicznych zaobserwowano zmniejszoną skuteczność, zwiększoną śmiertelność i zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych, gdy terlipresyna była stosowana w leczeniu HRS typu 1 u pacjentów z zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek (z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi $[sCr] \geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) oraz u pacjentów ciężką chorobą wątroby, zdefiniowaną jako ostra, nałożoną na przewlekłą niewydolnością wątroby (ACLF) stopnia 3. Ryzyko rozwoju niewydolności oddechowej jest szczególnie wyraźne u pacjentów z ACLF stopnia 3 i/lub wynikiem (MELD) ≥ 39 . Pomimo ograniczeń danych badania CONFIRM, w tym rodzaju danych (analiza post hoc) i ewentualnych różnic w praktyce klinicznej UE, uznaje się, że dowody są wystarczające, aby uzasadnić potrzebę wprowadzenia zaleceń w informacji o produkcie.

PRAC rozważył również dane z otwartego, randomizowanego, kontrolowanego badania przeprowadzonego przez Cavallin i wsp.², które sugerowało, że podawanie terlipresyny w postaci ciągłej infuzji dożylną wiąże się z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem niż podawanie w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie). Wskaźnik odpowiedzi na terlipresynę nie różnił się istotnie statystycznie między grupami otrzymującymi ciągłą infuzję dożylną lub powolne wstrzyknięcie dożylnie (bolus).

Biorąc pod uwagę dostępne dane i po konsultacjach z grupą ekspertów składającą się z pracowników służby zdrowia posiadających wiedzę specjalistyczną w dziedzinie HRS typu 1, PRAC stwierdził, że konieczna jest aktualizacja informacji o produkcie w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności oddechowej i sepsy/ wstrząsu septycznego, gdy terlipresyna jest stosowana w leczeniu HRS typu 1.

Informacja o produkcie jest aktualizowana w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego stosowania terlipresyny u pacjentów z $sCr \geq 5 \text{ mg/dl}$ i stopniem 3 ACLF lub i(lub) wynikiem w skali MELD (Model for End-stage Liver Disease) ≥ 39 ; informacje i wskazówki dotyczące ryzyka posocznicy/wstrząsu septycznego i niewydolności oddechowej oraz alternatywnej metody podawania terlipresyny w postaci ciągłego wlewu dożylnego z dawką początkową 2 mg octanu terlipresyny/24 godziny i zwiększoną do maksymalnie 12 mg octanu terlipresyny /24 godziny.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających terlipresynę zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

lub bezpośrednio do podmiotu odpowiedzialnego.

Dane kontaktowe podmiotów odpowiedzialnych

Podejrzanie wystąpienia działań niepożądanych można również zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z poniższych danych. W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt.

Nazwa produktu	Firma	Kontakt do firmy
Terlipressini acetat EVER Pharma, roztwór do wstrzykiwań 0,2 mg/mL	EVER Valinject GmbH	EVER Valinject GmbH Oberburgau 3 4866 Unterach am Attersee Austria e-mail: drugsafety@everpharma.com tel.: +43 7665 20555
Terlipressin acetate Altan, roztwór do wstrzykiwań 0,12 mg/1mL,	Altan Pharma Ltd.	ALTAN PHARMACEUTICALS S.A. C/Colquide 6, portal 2,1ºF-Edificio Prisma. 28230, Las Rozas de Madrid-Madrid Hiszpania strona internetowa: farmacovigilancia@altanpharma.com
Telmipressin SUN, roztwór do wstrzykiwań 0,1 mg/mL*	Sun Pharmaceutical Industries Europe BV	Sun Pharmaceutical Industries Europe BV Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp Holandia Zgłaszanie działań niepożądanych: tel.:+48 22 642 07 75 lukasz.ciepielowski@sunpharma.com

* Produkt leczniczy nie znajduje się w obrocie na terenie Polski na dzień dystrybucji komunikatu.

Piśmiennictwo

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.

Komunikat został opracowany we współpracy URPLW MiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych.

*z upoważnienia Prezesa
Maja Nizio
naczelnik*