

COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Decembrie 2022

Terlipresină: insuficiență respiratorie gravă sau fatală și sepsis/șoc septic la pacienții cu sindrom hepatorenal de tip 1 (SHR-1)

Stimate profesionist din domeniul sănătății,
De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDDMR), companiile FERRING Pharmaceuticals A/S și EVER Pharma România doresc să vă informeze cu privire la următoarele:

Rezumat

- **Terlipresina poate provoca insuficiență respiratorie gravă sau fatală la pacienții cu sindrom hepatorenal de tip 1 (SHR-1) cu o frecvență mai mare decât cea cunoscută anterior.**
- **Terlipresina poate crește riscul de sepsis/șoc septic la pacienții cu SHR-1.**
- **Evitați administrarea terlipresinei la pacienții cu insuficiență renală avansată (creatinina serică inițială [sCr] \geq 442 μ mol/l (5,0 mg/dl)), din cauza eficacității reduse, a mortalității crescute și a riscului crescut de evenimente adverse observate la acești pacienți, cu excepția cazului în care se apreciază că beneficiile administrării depășesc riscurile.**
- **Evitați administrarea terlipresinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă suprapusă bolii hepatice cronice (ACLF) de grad 3 și/sau Model pentru boala hepatică în stadiu terminal (MELD), cu scor MELD \geq 39, din pricina eficacității reduse, a mortalității crescute și a riscului crescut de insuficiență respiratorie observate la acești pacienți, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiile depășesc riscurile.**
- **Stabilizați pacienții care prezintă un nou debut al dificultăților respiratorii sau agravarea bolilor respiratorii existente înainte de administrarea primei doze de terlipresină. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pe parcursul tratamentului. Dacă pacienții dezvoltă simptome respiratorii, trebuie luată în considerare reducerea dozei de albumină umană, în cazul în care se utilizează. Tratamentul cu terlipresină trebuie întrerupt dacă simptomele sunt severe sau nu se ameliorează.**

- **Monitorizați îndeaproape pacienții pentru a depista semnele și simptomele care indică apariția unei infecții.**
- **Terlipresina poate fi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă (i.v.) continuă. Administrarea terlipresinei sub formă de perfuzie i.v. continuă poate fi asociată cu o rată mai scăzută de apariție a reacțiilor adverse grave, în comparație cu administrarea prin injectare în bolus.**

Contextul problemelor legate de siguranță

Terlipresina este indicată în tratamentul sindromului hepatorenal de tip 1 (SHR-1), tratamentul sângerării prin varice esofagiene și a sângerării asociate cu intervențiile chirurgicale, în special cele apărute la nivelul tractului gastrointestinal și urogenital. Indicațiile diferă între țările UE.

Comitetul de evaluare a riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al EMA a încheiat analiza siguranței terlipresinei în tratamentul SHR-1, în urma rezultatelor studiului CONFIRM.

CONFIRM a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, pentru evaluarea eficacității și siguranței terlipresinei administrate împreună cu albumină, ce s-a desfășurat în Statele Unite și Canada. Pacienților din studiu le-a fost administrată albumină împreună cu terlipresină.

Studiul și-a îndeplinit obiectivul principal de eficacitate, 63 din 199 (32%) de pacienți din brațul cu terlipresină, comparativ cu 17 din 101 (17%) din brațul placebo, au înregistrat inversarea HRS confirmată ($p=0,006$). Cu toate acestea, un rezultat secundar suplimentar a mortalității la <90 de zile nu a demonstrat beneficii în cazul terlipresinei. Până în ziua 90, s-a înregistrat decesul a 101 pacienți (51%) din grupul cu terlipresină și 45 de pacienți (45%) din grupul placebo. În cazul a 22 de pacienți (11%) din grupul cu terlipresină și 2 pacienți (2%) din grupul placebo a fost înregistrată mortalitatea în decurs de 90 de zile din cauza tulburărilor respiratorii, indiferent de cauza acestora. Incidența insuficienței respiratorii indiferent de cauză a fost mai mare în grupul tratat cu terlipresină decât în grupul placebo (20 de pacienți (10%) față de 3 pacienți (3%) cu insuficiență respiratorie; 8 pacienți (4%) față de 2 pacienți (2%) cu insuficiență respiratorie acută). Deși insuficiența respiratorie reprezintă o reacție adversă cunoscută a tratamentului cu terlipresină, frecvența apariției insuficienței respiratorii observată în studiu a fost mai mare decât cea raportată anterior în informațiile despre produs.

În plus, studiul a evidențiat un dezechilibru al apariției sepsisului/șocului septic, indiferent de cauza acestuia. Paisprezece pacienți (7%) din brațul cu terlipresină au raportat reacții adverse grave legate de sepsis și șoc septic (indiferent de cauză) față de 0 pacienți (0%) din brațul placebo; 8/14 dintre pacienții cu sepsis din brațul cu terlipresină au decedat ca urmare a reacției adverse. Sepsisul/șocul septic nu a fost asociat anterior cu terlipresina, iar mecanismul exact de apariție este necunoscut.

De asemenea, PRAC a remarcat că scăderea eficacității, creșterea mortalității și riscurile crescute de a prezenta evenimente adverse grave au fost observate în studiile clinice în care terlipresina a fost utilizată pentru tratamentul SHR-1 la pacienții cu disfuncție renală avansată (creatinina serică inițială [sCr] $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) și la pacienții cu insuficiență hepatică acută suprapusă bolii hepatice cronice (ACLF) de grad 3. Riscul de a dezvolta insuficiență respiratorie este deosebit de pronunțat la pacienții cu ACLF de grad 3 și/sau scor (MELD) ≥ 39 . În ciuda limitărilor datelor studiului CONFIRM, ce includ tipul de date (analiza post-hoc) și posibilele diferențe în ceea ce privește practica clinică din cadrul UE, se consideră că dovezile sunt suficiente pentru a susține necesitatea introducerii unor recomandări în informațiile despre produs.

În același timp, PRAC a luat în considerare datele dintr-un studiu controlat, randomizat, deschis, realizat de Cavallin și colab.2, care a sugerat că administrarea de terlipresină sub formă de perfuzie intravenoasă (i.v.) continuă este asociată cu rate mai scăzute de apariție a evenimentelor adverse legate de tratament, în comparație cu administrarea prin injecție în bolus. Diferența ratei de răspuns la terlipresină între grupurile cu perfuzie continuă și cele cu injecție în bolus nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Având în vedere datele disponibile și în urma consultării cu un grup de experți compus din profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în domeniul SHR-1, PRAC a concluzionat că este necesară actualizarea informațiilor despre produs pentru a reduce riscul apariției insuficienței respiratorii și a sepsisului/șocului septic în cazul terlipresinei utilizate în tratamentul SHR-1.

Informațiile despre produs pentru GLYPRESSIN sunt în curs de actualizare pentru a include o avertizare privind utilizarea terlipresinei la pacienții cu sCr \geq 5 mg/dl și ACLF de grad 3 și/sau model pentru boala hepatică în stadiu terminal (MELD), cu scor MELD \geq 39); de asemenea, vor fi incluse informații și îndrumări cu privire la riscul apariției sepsisului/șocului septic și a insuficienței respiratorii, precum și metoda alternativă de administrare a terlipresinei sub formă de perfuzie i.v. continuă cu o doză inițială de 2 mg de acetat de terlipresină/24 ore, crescută până la maximum 12 mg de acetat de terlipresină/24 ore.

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea terlipresinei, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 021 317 11 10

Fax: +4 021 316 34 97

e-mail: adr@anm.ro

Raportare online la adresa: <https://adr.anm.ro/>
www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanțele locale ale deținătorilor autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL

Str. Independenței nr. 2, camera 3

300236-Timișoara, jud. Timiș

e-mail: SafetyMailboxRomania@ferring.com

Tel.: 0356 113 270

Fax: 0356 113 278

EVER Pharma Office in Romania:

Reprezentant legal: Dr. Maria Anitan
Address: Cluj-Napoca, str. Neagră nr. 7, ap. 2
400011, Cluj, Romania
Tel/fax: 0264 593540
E-mail: drugsafety@everpharma.com

Detaliile de contact ale reprezentanței locale a DAPP:

Pentru întrebări și informații suplimentare referitoare la utilizarea medicamentelor care contin terlipresină, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorilor autorizației de punere pe piață:

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL

Str. Independenței nr. 2, camera 3
300236-Timișoara, jud. Timiș
e-mail: office@ferring.ro
www.ferring.ro

EVER Pharma Office in Romania:

Reprezentant legal: Dr. Maria Anitan
Address: Cluj-Napoca, str. Neagră nr. 7, ap. 2
400011, Cluj, Romania
Tel/fax: 0264 593540
E-mail: drugsafety@everpharma.com

Referințe

1. Wong F, și colab. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome (Terlipresină plus albumină în tratamentul sindromului hepatorenal de tip 1). *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):818-828. doi: 10.1056/NEJMoa2008290 [studiul CONFIRM].
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 (Terlipresina administrată prin perfuzie intravenoasă continuă versus bolus intravenoase în tratamentul sindromului hepatorenal: un studiu controlat, randomizat). *Hepatology.* 2016 Mar;63(3):983-92.