

Terlipresin k léčbě hepatorenálního syndromu - nová doporučení k minimalizaci rizik

11.10.2022 - | Státní ústav pro kontrolu léčiv

Nová doporučení zahrnují upozornění na nevhodnost léčby terlipresinem u pacientů s akutním zhoršením jaterního selhání (ACLF, acute on chronic liver failure) a u pacientů s chronickým renálním selháním.

Pacienti s dýchacími potížemi musí být před zahájením léčby terlipresinem dostatečně kompenzováni. Před zahájením léčby a v jejím průběhu musí být pacienti sledováni s ohledem na příznaky a rozvoj respiračního selhání a infekce.

Dále je lékařům doporučeno, aby zvážili podání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze jako alternativu k bolusovému podání (celá dávka podána intravenózně najednou) z důvodu možného nižšího rizika závažných nežádoucích účinků (1).

Tato doporučení vychází z proběhlého přehodnocení bezpečnostních dat včetně výsledků klinické studie (2) zahrnující pacienty s rychle progredující formou HRS (typ 1, kde funkce ledvin rychle klesá a dochází k akutnímu renálnímu selhání), která naznačovala, že pacienti léčení terlipresinem mají vyšší výskyt respiračních poruch včetně fatálních do 90 dnů po první dávce než ti, kterým bylo podáváno placebo (neúčinná látka).

Přestože poruchy dýchání jako je respirační selhání (závažné dýchací potíže) jsou známým rizikem terlipresinu, četnost respiračního selhání pozorovaná v uvedené studii (11 %) byla vyšší, než uvádí dříve schválená informace o přípravku. Navíc byla v této studii pozorována u 7% pacientů sepsa, která se neobjevila u žádného z pacientů, kterým bylo podáváno placebo (neúčinná látka).

Limitace v interpretaci dat zahrnují rozdíly mezi používáním terlipresinu v klinické studii a v praxi. Po zvážení těchto rozdílů a vzhledem k dalším dostupným údajům a konzultaci s expertní skupinou složenou z odborníků zkušených v problematice HRS, výbor PRAC uzavřel, že navržená nová doporučení jsou nezbytná k vyvážení rizik spojených s užíváním léčivých přípravků obsahujících terlipresin k léčbě HRS.

Informace pro pacienty – týká se jen léčby HRS

- Bylo zaznamenáno vyšší riziko respiračního selhání (závažné až život ohrožující dýchací potíže) u pacientů s HRS typu 1, než je známo a očekáváno vzhledem k předchozím dostupným informacím o léčivých přípravcích obsahujících terlipresin. Navíc bylo u těchto pacientů identifikováno nové riziko sepsy (systémové zánětlivé reakce organismu). Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) proto doporučila několik opatření k omezení těchto rizik.

- Léčivé přípravky obsahující terlipresin nemají být podávány pacientům s akutním zhoršením jaterního selhání a pacientům s chronickým selháním ledvin, pokud to není považováno za absolutně nevyhnutné.

- Pacienti s dýchacími potížemi musí být dostatečně kompenzováni/zaléčeni před zahájením léčby terlipresinem.

- Před zahájením léčby a v jejím průběhu musí být pacienti sledováni s ohledem na příznaky a rozvoj respiračního selhání a infekce a v případě potřeby ihned léčení.
- Dále doporučení zahrnuje podání terlipresinu ve formě kontinuální infuze do žíly jako alternativu k bolusovému podání (celá dávka podána do žíly najednou).
- V případě jakýchkoliv nejasností nebo dotazů se pacienti mohou obrátit na svého lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka.

Informace pro zdravotníky – týká se jen léčby HRS

- Po podávání terlipresinu bylo u pacientů s HRS typu 1 zaznamenáno vyšší riziko respiračního selhání, než je dosud známo a očekáváno, rovněž bylo identifikováno nové riziko sepse.
- Léčivé přípravky obsahující terlipresin se nedoporučuje podávat pacientům s chronickou renální dysfunkcí (sérový kreatinin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5.0 mg/dl)) a dále pacientům s acute on chronic liver failure (ACLF, grade 3 a/nebo MELD skóre ≥ 39), pokud u těchto pacientů benefit jednoznačně nepřeváží rizika.
- Pacienti s nově vzniklými dýchacími potížemi anebo zhoršením existujících respiračních poruch musí být stabilizováni před zahájením léčby terlipresinem a důkladně sledováni v průběhu léčby. Pokud se u pacienta rozvinou respirační symptomy, je potřeba zvážit snížení dávky humánního albuminu. Pokud se jedná o závažné symptomy nebo symptomy neodeznívají, terlipresin musí být vysazen.
- Pacienti musí být sledováni s ohledem na příznaky infekce.
- Navíc je doporučeno zvážit podání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze (drip) jako alternativu k bolusovému i.v. podání, protože kontinuální infuze může snížit riziko závažných nežádoucích účinků.
- Zdravotnickým pracovníkům, kteří mohou předepsat nebo podat léčivý přípravek, bude po schválení koordinační skupinou CMDh zaslán Informační dopis. Tento dopis bude také dostupný v systému e-recept při preskripci dotčených léčivých přípravků, rovněž bude zveřejněn na webových stránkách SÚKL i na webu EMA.

Více o přípravku

Terlipresin je analog vasopresinu. To znamená, že působí stejným způsobem jako přirozený hormon vasopresin a způsobuje zúžení krevních cév v těle, zejména těch, které zasobují břišní orgány. U pacientů s HRS vede zvýšený krevní tlak v játrech v důsledku jaterního selhání k rozšíření těchto cév. To způsobuje nerovnováhu v krevním oběhu, což má za následek špatné zásobení ledvin krví. Zúžením krevních cév zasobujících břišní orgány pomáhá terlipresin obnovit průtok krve ledvinami, čímž zlepšuje funkci ledvin.

Kromě léčby HRS se terlipresin může používat ještě k léčbě krvácení z rozšířených cév v jícnu (krvácení z jícnových varixů), krvácení z urogenitálního traktu (při funkčních a jiných děložních krváceních, při porodu a potratu) a rovněž k léčbě krvácení spojených s chirurgickým zákrokem (zvláště v oblasti břicha a malé pánve). Výše uvedené informace a doporučená opatření se týkají pouze podávání terlipresinu při léčbě HRS.

V ČR jsou registrovány dva léčivé přípravky obsahující terlipresin ve formě injekčního roztoku: Remestyp a Terlipresin acetát EVER Pharma, přičemž pro použití v indikaci HRS je schválen pouze

Terlipresin acetát EVER Pharma.

[1] 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

[2] 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

<https://www.sukl.cz/terlipresin-k-lecbe-hepatorenalniho-syndromu-nova-doporuceni>