



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 novembre 2022
EMA/862470/2022

Nuove raccomandazioni per i medicinali a base di terlipressina nel trattamento della sindrome epatorenale

Il 29 settembre 2022, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato nuove misure per la riduzione del rischio di insufficienza respiratoria (gravi difficoltà di respirazione che possono mettere a rischio la vita) e sepsi (condizione nella quale batteri e tossine batteriche circolano nel sangue, causando danno d'organo) conseguente all'uso di medicinali a base di terlipressina in pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1 (*Hepatorenal syndrome, HRS-1*) (problemi renali in pazienti con malattia epatica avanzata).

Le nuove misure includono l'aggiornamento delle informazioni del prodotto con l'avvertenza di evitare l'uso di medicinali a base di terlipressina in pazienti con malattia epatica acuta insorta su malattia epatica cronica avanzata (malattia epatica che peggiora improvvisamente) o con insufficienza renale avanzata. I pazienti con problemi respiratori devono essere trattati per tali condizioni prima di iniziare terlipressina. Durante e dopo il trattamento è necessario monitorare nei pazienti la comparsa di segni e sintomi di insufficienza respiratoria e di infezione.

Inoltre, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione la somministrazione di medicinali a base di terlipressina in infusione continua in vena (fleboclisi) in alternativa alla somministrazione mediante iniezione in bolo (dose completa iniettata in una volta sola) in quanto ciò può ridurre il rischio di gravi effetti collaterali.¹

Le raccomandazioni fanno seguito ad una revisione dei dati disponibili condotta dal PRAC, compresi i risultati di uno studio clinico² su pazienti con HRS-1 che suggerivano che i pazienti trattati con medicinali a base di terlipressina avevano maggiori probabilità di manifestare e morire per disturbi respiratori entro 90 giorni dalla prima dose rispetto a quelli a cui era stato somministrato il placebo (un trattamento fittizio).

Sebbene l'insufficienza respiratoria sia un effetto indesiderato noto dei medicinali a base di terlipressina, la frequenza osservata nello studio è stata superiore (11%) rispetto a quella precedentemente riportata nelle informazioni del prodotto. Inoltre, lo studio ha riportato episodi di sepsi nel 7% dei pazienti trattati con terlipressina a fronte di nessun episodio insorto nel gruppo placebo.

¹ 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.

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



Uno dei limiti di questi dati è rappresentato dalla differenza di utilizzo della terlipressina negli studi clinici rispetto alla pratica clinica. Tenendo in considerazione i limiti e altri dati disponibili, e dopo aver consultato un gruppo di esperti nel campo della sindrome epatorenale, il PRAC ha concluso che sono necessarie nuove misure per garantire che i benefici dei medicinali a base di terlipressina continuino a superare i rischi.

Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate – ad uso umano (CMDh), che le ha approvate e ha adottato la propria posizione il 10 novembre 2022.

Informazioni per i pazienti

- È stato riportato un rischio di insufficienza respiratoria (grave difficoltà respiratoria che può essere pericolosa per la vita) superiore a quello precedentemente noto con l'uso di medicinali a base di terlipressina per il trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1 (HRS-1) (problemi renali nelle persone con malattia epatica avanzata). Inoltre, è stato identificato anche un nuovo rischio di sepsi (condizione in cui i batteri e le tossine batteriche circolano nel sangue causando danno d'organo) sempre associato all'uso di terlipressina per il trattamento della HRS-1. L'EMA raccomanda pertanto diverse misure per ridurre tali rischi.
- L'uso di medicinali a base di terlipressina per il trattamento della HRS-1 deve essere evitato in pazienti con insufficienza renale avanzata e in pazienti con malattia epatica acuta insorta su una malattia epatica cronica avanzata, a meno che non siano assolutamente necessari.
- I pazienti con problemi respiratori devono ricevere un trattamento per curare tali condizioni prima di iniziare la terapia con medicinali a base di terlipressina.
- Prima e durante il trattamento con terlipressina è necessario monitorare l'eventuale insorgenza di insufficienza respiratoria e di infezione, e curarle come necessario.
- Altre misure raccomandate includono la somministrazione del medicinale in infusione continua in alternativa all'iniezione in bolo (l'intera dose in un'unica iniezione).
- I pazienti che hanno domande o dubbi devono rivolgersi al proprio medico/farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- È stato riportato un aumento del rischio di insufficienza respiratoria superiore a quello precedentemente noto con l'uso di medicinali a base di terlipressina per il trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1 (HRS-1). Inoltre ed è stato identificato un nuovo rischio di sepsi con l'uso di terlipressina per la HRS-1.
- L'uso dei medicinali a base di terlipressina deve essere evitato in pazienti con disfunzione renale avanzata (creatinina sierica $\geq 442\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) e in pazienti con insufficienza epatica acuta insorta su insufficienza epatica cronica di grado 3 e/o con un punteggio MELD (*model for end-stage liver disease*) ≥ 39 , a meno che i benefici non superino i rischi.
- I pazienti con nuova insorgenza di difficoltà respiratorie o peggioramento della malattia respiratoria esistente devono essere stabilizzati prima del trattamento con medicinali a base di terlipressina e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Se i pazienti sviluppano sintomi respiratori, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di albumina umana, se applicabile. Se i sintomi sono gravi o non si risolvono, il trattamento con terlipressina deve essere interrotto.
- I pazienti devono essere attentamente monitorati per i sintomi di infezione.

- Inoltre, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione la somministrazione di medicinali a base di terlipressina in infusione endovenosa continua in alternativa all'iniezione in bolo, in quanto l'infusione continua può ridurre il rischio di eventi avversi gravi rispetto all'iniezione in bolo.
- Una comunicazione diretta agli operatori sanitari (Nota Informativa Importante) verrà inviata a tempo debito agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano il medicinale. La DHPC sarà inoltre pubblicata su una [pagina dedicata](#) sul sito web dell'EMA.

Maggiori informazioni sul medicinale

Terlipressina è un analogo della vasopressina, quindi agisce in modo simile a questo ormone naturale provocando il restringimento di alcuni vasi sanguigni nel corpo, in particolare di quelli che alimentano gli organi addominali. Nei pazienti con HRS-1, l'aumento della pressione sanguigna nel fegato a causa di insufficienza epatica causa l'allargamento di questi vasi sanguigni, con conseguente scarso afflusso di sangue ai reni. La terlipressina, restringendo i vasi sanguigni che affluiscono agli organi addominali, aiuta a ripristinare il flusso sanguigno ai reni, migliorando così la funzionalità renale.

Terlipressina è disponibile in soluzione e polvere per soluzione - entrambe per uso endovenoso.

I medicinali a base di terlipressina sono disponibili nella maggior parte degli Stati membri dell'UE e con diversi nomi, tra cui Glipressina, Terlipressina Acetato e Variquel. Oltre ad essere autorizzati per l'HRS-1, sono anche autorizzati in diversi Stati membri dell'UE per il trattamento del sanguinamento da vene ingrossate nel passaggio tra la bocca e lo stomaco (esofago) e di alcune forme di sanguinamento associate agli interventi chirurgici.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione dei medicinali a base di terlipressina è stata avviata su richiesta della Danimarca, ai sensi [dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#).

La revisione è stata condotta dal PRAC, il comitato responsabile della valutazione delle problematiche di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Considerato che i medicinali a base di terlipressina sono tutti autorizzati con procedure nazionali, le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate – ad uso umano (CMDh), che ha adottato la propria posizione. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, nonché l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia ed è responsabile di garantire che gli standard di sicurezza per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali siano armonizzati tra tutti i paesi dell'UE.

Dal momento che la posizione del CMDh è stata adottata per consenso, sarà direttamente implementata in tutti gli Stati Membri.