
10-Jan-2023

Terlipressin: Alvorligt eller fatalt respirationssvigt og sepsis / septisk shock hos patienter med type 1 hepatorenalt syndrom (type 1 HRS)

Kære sundhedsperson,

FERRING Lægemidler A/S og Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. vil efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Lægemiddelstyrelsen informere dig om følgende, på niveau med den information, der sendes ud i andre europæiske lande, hvor flere indikationer er registeret for terlipressin end i Danmark:

Resumé

- **Terlipressin kan forårsage alvorligt eller fatalt respirationssvigt hos patienter med type 1 hepatorenalt syndrom (type 1 HRS) med en højere frekvens end hidtil kendt.**
- **Terlipressin kan øge risikoen for sepsis / septisk shock hos patienter med type 1 HRS.**
- **Undgå at bruge terlipressin hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (baseline serumkreatinin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5.0 mg/dl)), da reduceret effekt, øget dødelighed og øget risiko for bivirkninger er observeret hos disse patienter, medmindre fordelene vurderes at opveje risiciene.**
- **Undgå at bruge terlipressin hos patienter med svær leversygdom defineret som akut kronisk leversvigt grad 3 og / eller en Model for End-stage Liver Disease (MELD)-score på ≥ 39 , da reduceret effekt, øget dødelighed og øget risiko for respirationssvigt er observeret hos disse patienter, medmindre fordelene vurderes at opveje risiciene.**
- **Patienter med nyopstået vejrtrækningsbesvær eller forværring af luftvejssygdom bør stabiliseres, inden de får deres første dosis terlipressin. Disse patienter bør overvåges nøje under behandlingen. Hvis patienter udvikler luftvejssymptomer, bør dosisreduktion af humant albumin overvejes, såfremt der behandles med dette. Hvis luftvejssymptomerne er svære eller ikke forsvinder, bør behandlingen med terlipressin seponeres.**
- **Overvåg patienter nøje for tegn eller symptomer, der tyder på infektion.**
- **Terlipressin kan administreres som kontinuerlig intravenøs (IV) infusion. Administration af terlipressin som kontinuerlig IV infusion kan være forbundet med lavere forekomst af alvorlige bivirkninger end administration med IV bolus.**

Baggrund for sikkerhedsinformationen

I Danmark er terlipressin indiceret til blødende øsofagusvaricer. I andre europæiske lande er indikationer som type 1 hepatorenalt syndrom (type 1 HRS) og blødning i forbindelse med kirurgi, især fra mave-tarmkanalen og urogenitalsystemet, registeret. Indikationerne varierer mellem EU landene.

Den Europæiske Bivirkningskomité (PRAC) har gennemgået sikkerheden af terlipressin i behandling af type 1 HRS, på baggrund af resultater fra CONFIRM-studiet¹.

CONFIRM var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg der udførtes i USA og Canada, som undersøgte virkningen og sikkerheden af terlipressin plus albumin. I forsøget fik patienterne albumin sammen med terlipressin.

Forsøget opfyldte sit primære effektmål, hvor 63 ud af 199 (32%) patienter i terlipressin-armen sammenlignet med 17 ud af 101 (17%) i placebo-armen opnåede verificeret HRS-forbedring ($p = 0.006$). Et yderligere sekundært resultat på <90 dages dødelighed viste imidlertid ingen fordel ved terlipressin. Ved dag 90 var 101 patienter (51%) i terlipressin-gruppen døde og 45 patienter (45%) var døde i placebo-gruppen. Af de dødsfald, der blev indberettet inden for 90 dage, døde 22 patienter (11%) i terlipressin-gruppen på grund af luftvejssygdomme sammenlignet med 2 patienter (2%) i placebo-gruppen. Hyppigheden af respirationssvigt var højere i terlipressin-gruppen end i placebo-gruppen (20 patienter (10%) mod 3 patienter (3%) for respirationssvigt; 8 patienter (4%) mod 2 patienter (2%) for akut respirationssvigt). Selv om respirationssvigt er en kendt bivirkning for terlipressin, var hyppigheden af respirationssvigt set i forsøget højere end tidligere rapporteret i produktinformationen.

Forsøget viste desuden en ubalance i forhold til sepsis/septisk shock. 14 patienter (7%) blev indrapporteret med alvorlige bivirkninger relateret til sepsis og septisk shock i terlipressin-armen mod 0 patienter (0%) i placebo-armen; 8/14 af patienterne med sepsis i terlipressin-armen døde af hændelsen. Sepsis/septisk shock er ikke tidligere kædet sammen med terlipressin og den nøjagtige mekanisme er ukendt.

PRAC bemærkede også, at reduceret effekt, øget dødelighed og øget risiko for alvorlige bivirkninger er blevet observeret i kliniske forsøg, når terlipressin anvendes til behandling af type 1 HRS hos patienter med fremskreden nyreinsufficiens (baseline serum kreatin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5.0 mg/dl)) og hos patienter med akut kronisk leversvigt grad 3. Risikoen for udvikling af respirationssvigt er særligt udtalt hos patienter med akut kronisk leversvigt grad 3 og/eller (MELD) score ≥ 39 . Trods begrænsninger af data fra CONFIRM-forsøget, herunder typen af data (post hoc analyse) og mulige forskelle i forhold til EU's kliniske praksis, anses evidensen for tilstrækkelig til at understøtte behovet for at indføre anbefalinger i produktinformationen.

PRAC gennemgik også data fra et open-label randomiseret, kontrolleret forsøg af Cavallin et al.², som viste at administration af terlipressin som kontinuerlig intravenøs (IV) infusion er forbundet med lavere forekomst af behandlingsrelaterede bivirkninger end administration ved IV bolusinjektion. Forskellen i responshastigheden på terlipressin mellem kontinuerlig infusion og bolus grupperne var ikke statistisk signifikant.

På baggrund af de tilgængelige data og efter at have konsulteret en ekspertgruppe bestående af sundhedspersoner med ekspertise inden for type 1 HRS konkluderede PRAC, at en opdatering af produktinformationen er påkrævet for at reducere risikoen for respirationssvigt og sepsis/septisk shock, når terlipressin anvendes til behandling af type 1 HRS.

Produktinformationen for GLYPRESSIN og andre terlipressin-holdige produkter indiceret til behandling af hepatorenalt syndrom opdateres til også at indeholde en advarsel om brug af terlipressin til patienter med $\text{sCr} \geq 5 \text{ mg/dl}$ og ACLF grad 3 og/eller en Model for End-stage Liver Disease (MELD) score ≥ 39 ; information og vejledning om risikoen for sepsis/septisk shock og respirationssvigt og den alternative indgivelsesmetode for terlipressin som en kontinuerlig IV-infusion med en startdosis på 2 mg terlipressinacetate/24 timer og øget til maksimalt 12 mg terlipressin acetate/24 timer.

Indberetning af bivirkninger

Rapporter venligst enhver mistanke om bivirkninger forbundet med brug af terlipressin i overensstemmelse med det nationale system for spontane indberetninger, til:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Kontakt til virksomheden

Sun Pharma

E-mail: medinfoeurope@sunpharma.com

Hjemmeside: www.sunpharma.com

Ferring Lægemidler A/S

E-mail: Ferring@ferring.dk

Henvisninger

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.