



Januar 2023

Terlipressin: Alvorlig eller dødelig respirasjonssvikt og sepsis/septisk sjokk hos pasienter med type 1 hepatorenalt syndrom (type 1 HRS)

Kjære helsepersonell,

Statens legemiddelverk ønsker, i samarbeid med det Europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Ferring Legemidler AS, å informere om følgende:

1 Sammendrag

- Terlipressin kan forårsake alvorlig eller dødelig respirasjonssvikt hos pasienter med type 1 hepatorenalt syndrom (type 1 HRS) med en høyere frekvens enn tidligere kjent.
- Terlipressin kan øke risikoen for sepsis/septisk sjokk hos pasienter med type 1 HRS.
- I Norge er ikke type 1 hepatorenalt syndrom godkjent indikasjon for terlipressin (Glypressin «Ferring Legemidler AS»).
- Unngå terlipressin hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon ('baseline' serumkreatinin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5.0 mg/dl)) grunnet nedsatt effekt, økt mortalitet og økt risiko for uønskede hendelser hos disse pasientene, med mindre fordelene ved behandling forventes å overveie risikoene.
- Unngå terlipressin hos pasienter med 'acute-on-chronic liver failure' (ACLF) grad 3 og/eller 'model for end-stage liver disease' (MELD) -skår ≥ 39 , grunnet nedsatt effekt, økt mortalitet og økt risiko for respirasjonssvikt hos disse pasientene, med mindre fordelene ved behandling forventes å overveie risikoene.
- Stabiliser pasienter med nylig oppstått pustebesvær eller forverring av eksisterende lungesykdom før administrering av første dose terlipressin. Disse pasientene bør overvåkes nøye under behandling. Dersom pasienter utvikler lungesykdommer, bør dosereduksjon av human albumin vurderes, hvis brukt. Dersom symptomene er alvorlige eller ikke går over, bør terlipressin seponeres.
- Overvåk pasienter nøye med hensyn til tegn og symptomer på infeksjon.
- Terlipressin kan administreres som kontinuerlig intravenøs (IV) infusjon. Administrering av terlipressin som kontinuerlig IV infusjon kan være assosiert med lavere frekvens av alvorlige hendelser sammenlignet med administrering som IV bolus.

2 Bakgrunn for sikkerhetsinformasjonen

I Norge er terlipressin indisert for blødende øsofagusvaricer. I flere andre land i EU har terlipressin også godkjent indikasjon for type 1 hepatorenalt syndrom og blødning i forbindelse med kirurgi, spesielt fra gastrointestinal- eller urogenitaltraktus.

Basert på resultatene fra CONFIRM-studien¹ gjorde EMAs 'Pharmacovigilance Risk Assessment Committee' (PRAC) en gjennomgang av sikkerheten av terlipressin ved behandling av type 1 HRS.

CONFIRM var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie gjennomført i USA og Canada, som undersøkte effekt og sikkerhet av terlipressin pluss albumin. Pasientene i studien fikk albumin sammen med terlipressin.

Studien møtte primært effektmål, ved at 63 av 199 pasienter (32 %) i terlipressinarmen oppnådde verifisert HRS-reversering sammenlignet med 17 av 101 pasienter (17 %) i placeboarmen (p=0,006).

Et ytterligere sekundært funn på < 90 dagers dødelighet viste imidlertid ingen fordel med terlipressin. På dag 90 inntraff død hos 101 pasienter (51 %) i terlipressingruppen og 45 pasienter (45 %) i placebogrupperen. Mortalitet innen 90 dager grunnet alle typer respirasjonsforstyrrelser forekom hos 22 pasienter (11 %) i terlipressingruppen og 2 pasienter (2 %) i placebogrupperen. Insidensen av alle typer respirasjonssvikt var høyere i terlipressingruppen enn i placebogrupperen (20 pasienter (10 %) vs. 3 pasienter (3 %) for respirasjonssvikt; 8 pasienter (4 %) vs. 2 pasienter (2 %) for akutt respirasjonssvikt). Selv om respirasjonssvikt er en kjent bivirkning av terlipressin, er frekvensen av respirasjonssvikt i studien høyere enn rapportert i produktinformasjonen.

I tillegg viste studien en ubalanse for alle typer sepsis/septisk sjokk-hendelser. Det ble rapportert om alle typer alvorlige uønskede hendelser relatert til sepsis og septisk sjokk hos 14 pasienter (7 %) i terlipressinarmen sammenlignet med 0 pasienter (0 %) i placeboarmen; 8/14 av pasientene med sepsis i terlipressinarmen døde som en følge av hendelsen. Sepsis/septisk sjokk har ikke tidligere vært assosiert med terlipressin, og den eksakte mekanismen er ukjent.

PRAC bemerket også at redusert effekt, økt mortalitet og økt risiko for alvorlige uønskede hendelser ble observert i kliniske studier hvor terlipressin ble brukt til behandling av type 1 HRS hos pasienter med fremskreden nyresvikt ('baseline' serumkreatinin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5.0 mg/dl)) og hos pasienter med 'acute-on-chronic liver failure' (ACLF) grad 3. Risikoen for utvikling av respirasjonssvikt er spesielt uttalt hos pasienter med ACFL-grad 3 og/eller MELD-skår ≥ 39 . Til tross for begrensninger i dataene fra CONFIRM-studien, inkludert type data (post hoc-analyse) og mulige forskjeller med klinisk praksis i EU, anses likevel grunnlaget å være tilstrekkelig til å berettigede anbefalinger i produktinformasjonen for terlipressin-preparater med godkjent type 1 HRS-indikasjon.

PRAC vurderte også data fra en åpen randomisert kontrollert studie av Cavallin et al², som antydte at administrering av terlipressin som kontinuerlig intravenøs (IV) infusjon er assosiert med lavere frekvens av behandlingsrelaterte bivirkninger sammenlignet med administrering som IV bolus injeksjon. Forskjellen i responshastighet på terlipressin mellom kontinuerlig infusjon- og bolusgruppene var ikke statistisk signifikant.

3 Oppfordring om å melde mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4 Kontaktinformasjon

Statens legemiddelverk
Postboks 240 Skøyen
0213 Oslo

E-post: bivirkninger@legemiddelverket.no
Tlf. 22 89 77 00

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

E-post: mail@oslo.ferring.com
Tlf. 22 02 08 80

Referanser

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.