



01 december 2022

Belangrijke risico-informatie Terlipressine: Ernstig of fataal respiratoir falen en sepsis/septische shock bij patiënten met hepatorenaal syndroom type 1 (HRS type 1)

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) willen Ferring B.V., Alliance Pharma (Ireland) Limited en Altan Pharma Ltd u informeren over het volgende:

Samenvatting

- **Terlipressine kan ernstig of fataal respiratoir falen veroorzaken bij patiënten met hepatorenaal syndroom type 1 (HRS type 1). Dit komt vaker voor dan voorheen bekend was.**
- **Terlipressine kan het risico op sepsis/septische shock verhogen bij patiënten met HRS type 1**
- **Vermijd terlipressine bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie (serumcreatinine [sCr] $\geq 442\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)), vanwege verminderde werkzaamheid, verhoogde mortaliteit en verhoogd risico op bijwerkingen bij deze patiënten, tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's.**
- **Vermijd terlipressine bij patiënten met Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) graad 3 en/of Model for End-stage Liver Disease (MELD) score ≥ 39 , vanwege verminderde werkzaamheid, verhoogde mortaliteit en verhoogd risico op respiratoir falen, tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's.**
- **Stabiliseer zo nodig patiënten met ademhalingsmoeilijkheden voorafgaand aan de toediening van terlipressine. Deze patiënten moeten tijdens de behandeling nauwlettend worden gevolgd. Als patiënten ademhalings symptomen ontwikkelen, overweeg dosisverlaging van humaan albumine wanneer dit wordt gebruikt. Als de symptomen ernstig zijn of niet verdwijnen, stop dan met terlipressine.**
- **Controleer patiënten nauwlettend op tekenen en symptomen van infectie.**
- **Terlipressine kan worden toegediend als continue intraveneuze (i.v.) infusie. Deze toedieningswijze lijkt geassocieerd met lagere percentages ernstige bijwerkingen in vergelijking met toediening via een i.v. bolus.**

De rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1 van de SmPC van terlipressine zullen worden aangepast met deze informatie.

Aanvullende informatie

Terlipressine wordt toegepast bij de behandeling van hepatorenaal syndroom type 1 (HRS type 1), en bloedende oesophagus varices. De indicaties verschillen per EU-land.

Het geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC) van het EMA heeft een beoordeling afgerond van de veiligheid van terlipressine bij de behandeling van HRS type 1, naar aanleiding van de resultaten van de CONFIRM-studie¹.

CONFIRM was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van terlipressine plus albumine dat werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en Canada. In het onderzoek kregen de patiënten albumine in combinatie met terlipressine.

De studie bereikte het primaire eindpunt, met 63 van de 199 (32%) patiënten in de terlipressine-arm in vergelijking met 17 van de 101 (17%) in de placebo-arm die een geverifieerde HRS-omkering (nierfunctieherstel) bereikten ($p = 0,006$). Echter de secundaire uitkomst mortaliteit <90 dagen toonde geen voordeel aan voor terlipressine. Na 90 dagen waren 101 patiënten (51%) in de terlipressinegroep overleden en 45 patiënten (45%) in de placebogroep. Sterfte binnen 90 dagen als gevolg van ademhalingsstoornissen door alle oorzaken kwam voor bij 22 patiënten (11%) in de terlipressinegroep en bij 2 patiënten (2%) in de placebogroep. De incidentie van respiratoir falen door alle oorzaken was hoger in de terlipressinegroep dan in de placebogroep (20 patiënten (10%) vs. 3 patiënten (3%) vanwege respiratoir falen; 8 patiënten (4%) vs. 2 patiënten (2%) vanwege acuut respiratoir falen). Hoewel respiratoir falen een bekende bijwerking is van terlipressine, was de frequentie van respiratoir falen in het onderzoek hoger dan eerder gemeld in de productinformatie.

Bovendien liet de studie een disbalans zien in sepsis/septische shock gevallen door alle oorzaken (veertien patiënten (7%) in de terlipressine-arm versus 0 patiënten (0%) in de placebo-arm); 8 van de 14 patiënten met sepsis in de terlipressine-arm overleden als gevolg hiervan. Sepsis/septische shock is niet eerder in verband gebracht met terlipressine en het exacte mechanisme is onbekend.

Het PRAC merkte ook op dat verminderde werkzaamheid, verhoogde mortaliteit en verhoogd risico op ernstige bijwerkingen zijn waargenomen in klinische onderzoeken wanneer terlipressine wordt gebruikt voor de behandeling van HRS type 1 bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie (serumcreatinine [sCr] $\geq 442\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) en bij patiënten met Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) graad 3. Het risico op het ontwikkelen van respiratoir falen is met name groot bij patiënten met ACLF graad 3 en/of Model for End-stage Liver Disease (MELD) score ≥ 39 . Ondanks beperkingen van de CONFIRM-gegevens, waaronder het soort gegevens (post-hoc analyse) en mogelijke verschillen met de klinische praktijk in de EU, wordt het bewijs voldoende gevonden om aanbevelingen in de productinformatie op te nemen.

Het PRAC bekeek ook gegevens van een open-label gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van Cavallin et al.² dat suggereerde dat toediening van terlipressine als continue intraveneuze (i.v.) infusie gepaard gaat met lagere percentages behandelingsgerelateerde bijwerkingen dan bij toediening via i.v. bolusinjectie. Het verschil in respons op terlipressine tussen de continue infusie- en de bolusgroep was niet statistisch significant.

Rekening houdend met de beschikbare gegevens en na raadpleging van een groep van experts bestaande uit beroepsbeoefenaren met expertise op het gebied van HRS type 1, concludeerde het PRAC dat een aanpassing van de productinformatie nodig is om het risico van respiratoir falen en sepsis/septische shock te verminderen wanneer terlipressine wordt gebruikt voor de behandeling van HRS type 1.

De productinformatie voor terlipressine wordt onder andere aangepast met een waarschuwing over het gebruik van terlipressine bij patiënten met sCr \geq 5 mg/dl en ACLF graad 3 of en/of een MELD score \geq 39); informatie en advies over het risico van sepsis/septische shock en respiratoir falen en de alternatieve wijze van toediening van terlipressine als continue i.v. infusie met een startdosis van 2 mg terlipressineacetaat/24 uur en verhoogd tot maximaal 12 mg terlipressineacetaat/24 uur.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot terlipressine, kunt u contact opnemen met de farmaceutische afdeling van Ferring B.V., te bereiken via telefoonnummer 023 5680300, of via infoNL@ferring.com

Met vriendelijke groet,

Ferring B.V.

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: hepatologen, nefrologen, gastro-enterologen (i.o.), intensive care specialisten, levertransplantatie-experts, en ziekenhuisapothekers (i.o.)

• Lijst van literatuurreferenties:

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.

Bijlage:

• **Lijst van betrokken handelsvergunninghouders**

- Alliance Pharma (Ireland) Limited (Variquel Oplossing 0,17 mg/ml, oplossing voor injectie)
- Altan Pharma Ltd (Terlipressine Altan 0,1 mg/ml oplossing voor injectie)
- Ferring B.V. (Glypressin 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie)

Uw contactgegevens zijn afkomstig van IQVIA. Voor meer informatie kunt u contact opnemen met IQVIA via nl.onekey@iqvia.com, ovv Oranje of Witte Hand mailing.