

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L' AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA)
E
CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

1 dicembre 2022

TERLIPRESSINA: insufficienza respiratoria grave o fatale e sepsi/shock settico in pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1 (tipo 1 HRS).

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

le aziende Ferring S.p.A ed Ever Valinject GmbH, in accordo con l' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarLa su quanto di seguito riportato:

Riassunto:

- La terlipressina può causare insufficienza respiratoria grave o fatale in pazienti affetti da sindrome epatorenale di tipo 1 (HRS tipo 1) con una frequenza superiore rispetto a quella precedentemente nota
- La terlipressina può aumentare il rischio di sepsi/shock settico in pazienti affetti da sindrome epatorenale di tipo 1.
- La terlipressina deve essere evitata in pazienti con disfunzione renale avanzata (con livelli basali di creatinina[sCr] $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL)), a causa della ridotta efficacia, dell'aumentata mortalità e dell'aumentato rischio di effetti avversi osservati in questi pazienti, a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi.
- La terlipressina deve essere evitata in pazienti con insufficienza epatica acuta che insorge su una malattia epatica cronica (ACLF), di grado 3 e/o con un punteggio Model for End-stage Liver Disease (MELD) ≥ 39 , a causa della ridotta efficacia, dell'aumentata mortalità e dell'aumentato rischio di effetti avversi osservati in questi pazienti, a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi.
- I pazienti in cui insorgono difficoltà respiratorie o con un peggioramento dei problemi respiratori già esistenti devono essere stabilizzati prima della somministrazione della prima dose di terlipressina. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Se i pazienti sviluppano sintomi respiratori, è necessario considerare una riduzione della dose di albumina umana, se utilizzata. Se i sintomi sono gravi o non si risolvono, la terlipressina deve essere interrotta.
- Monitorare attentamente i pazienti per segni e sintomi di infezione.
- La terlipressina può essere somministrata in infusione continua endovenosa. La somministrazione della terlipressina in infusione continua endovenosa può essere associata a una minore incidenza di eventi avversi gravi rispetto alla somministrazione in bolo endovenoso.

Background di sicurezza

La terlipressina è indicata nella sindrome epatorenale di tipo 1 (HRS tipo 1), nelle emorragie da varici esofagee, e nelle emorragie conseguenti a chirurgia in particolare dal tratto gastrointestinale e urogenitale. Le indicazioni differiscono tra gli Stati Membri dell'UE.

Il comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'EMA (PRAC), ha completato la revisione di sicurezza su terlipressina nel trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1, in seguito ai risultati ottenuti dallo studio CONFIRM¹.

CONFIRM era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a studiare l'efficacia e la sicurezza della terlipressina co-somministrata con l'albumina che è stato condotto negli Stati Uniti e in Canada. Nello studio, i pazienti hanno ricevuto l'albumina con la terlipressina.

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di efficacia, con 63 pazienti su 199 (32%), nel braccio trattato con terlipressina rispetto a 17 su 101 (17%) nel braccio trattato con placebo, ottenendo una regressione verificata della sindrome epatorenale ($p=0,006$). Tuttavia, il risultato secondario della mortalità a 90 giorni non ha mostrato benefici con la somministrazione di terlipressina. Entro il giorno 90, 101 pazienti (51%) sono morti nel gruppo terlipressina e 45 pazienti (45%) nel gruppo placebo. La mortalità al giorno 90 a causa di problemi respiratori (per tutte le cause) si è verificata in 22 pazienti (11%) nel gruppo terlipressina e in 2 pazienti (2%) nel gruppo placebo.

L'incidenza di insufficienza respiratoria (per tutte le cause) è stata maggiore nel gruppo terlipressina rispetto al gruppo placebo (20 pazienti (10%) contro 3 pazienti (2%) per insufficienza respiratoria; 8 pazienti (4%) contro 2 pazienti (2%) per insufficienza respiratoria acuta). Sebbene l'insufficienza respiratoria sia un noto effetto collaterale della terlipressina, la frequenza osservata nello studio è stata superiore rispetto a quella precedentemente riportata nelle informazioni di prodotto.

In aggiunta, lo studio ha mostrato uno squilibrio negli eventi di sepsi/shock settico. Quattordici (14) pazienti (7%) nel braccio della terlipressina sono stati soggetti a eventi avversi gravi per tutte le cause correlate a sepsi e shock settico rispetto a 0 pazienti (0%) nel braccio placebo; 8/14 dei pazienti con sepsi nel braccio terlipressina sono morti a causa dell'evento. La sepsi/shock settico non erano mai stati precedentemente associati alla terlipressina e l'esatto meccanismo è sconosciuto.

Il PRAC ha notato anche che l'efficacia ridotta, l'aumento della mortalità e l'aumentato rischio di eventi avversi è stato osservato negli studi clinici quando la terlipressina è stata somministrata per il trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1 (HRS) in pazienti con disfunzione renale avanzata (con livelli basali di creatinina [sCr] $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL)), e in pazienti con insufficienza epatica acuta che insorge su una malattia epatica cronica (ACLF) di grado 3. Il rischio di sviluppare insufficienza respiratoria è particolarmente pronunciato in pazienti con insufficienza epatica acuta che insorge su una malattia epatica cronica (ACLF) di grado 3 e/o con un punteggio Model for End-stage Liver Disease (MELD) ≥ 39 .

Nonostante i dati limitati dello studio CONFIRM, inclusi i tipi di dati (analisi post hoc) e le possibili differenze della pratica clinica in Europa, l'evidenza è considerata sufficiente per supportare la necessità di introdurre delle raccomandazioni nelle informazioni del prodotto.

Il PRAC ha preso in considerazione anche i dati ottenuti da uno studio clinico controllato randomizzato open label condotto da Cavallin et al.² il quale suggerisce che la somministrazione di terlipressina via infusione continua endovenosa è associata ad un'incidenza minore di effetti avversi relativi al trattamento

rispetto alla somministrazione via bolo endovenoso. La differenza nel tasso di risposta alla terlipressina tra i gruppi di infusione continua e il bolo non era statisticamente significativa.

Prendendo in considerazione i dati disponibili e dopo consultazione con un gruppo di esperti composto da operatori sanitari con esperienza nel campo della sindrome epatorenale di tipo 1, il PRAC ha concluso che è necessario un aggiornamento delle informazioni del prodotto per ridurre il rischio di insufficienza respiratoria e sepsi/shock settico quando la terlipressina è indicata per il trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1.

Le informazioni dei prodotti GLIPRESSINA (titolare AIC Ferring S.p.A.) e TERLIPRESSINA Acetato Ever Pharma (titolare AIC Ever Valinject GmbH) sono in fase di aggiornamento per includere

- un'avvertenza sull'uso di terlipressina in pazienti con $sCr \geq 5$ mg/dl e ACLF di grado 3 e/o con un punteggio MELD ≥ 39 ;
- informazioni e raccomandazioni sul rischio di sepsi/shock settico e insufficienza respiratoria e sul metodo alternativo di somministrazione di terlipressina via infusione endovenosa continua con una dose iniziale di 2 mg di terlipressina acetato/24 ore e aumentata fino a un massimo di 12 mg/24 ore

Invito alla segnalazione di reazioni avverse

Si ricorda agli Operatori Sanitari di continuare a segnalare le reazioni avverse sospette associate all'utilizzo di terlipressina in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Referenze

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.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.