

**Příloha I**  
**Seznam léčivých přípravků a lékových forem**

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyšlený název</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Rakousko	Ever Valinject GmbH	Terlipressinacetat Ever Pharma	terlipressin-acetát, 1 mg / 5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Rakousko	Ferring Arzneimittel Ges.M.B.H.	Glycylpressin	terlipressin-acetát, 1 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intravenózní podání
Rakousko	Ferring Arzneimittel Ges.M.B.H.	Glycylpressin	terlipressin, 0,1 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
Belgie	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	terlipressin-acetát, 0,2 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
Bulharsko	Ever Valinject GmbH	Терлипресин Ацетат Ever Pharma	terlipressin-acetát, 2 mg / 10 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Česká republika	Ever Valinject GmbH	Terlipressin Acetát Ever Pharma	terlipressin-acetát, 1 mg / 5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Dánsko	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	terlipressin-acetát, 0,2 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
France	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	terlipressin-acetát, 0,2 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
France	Altan Pharma Ltd	Terlipressine Altan	terlipressin-acetát, 1 mg / 8,5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
France	Ever Valinject GmbH	Acetate De Terlipressine Ever Pharma	terlipressin-acetát, 0,2 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
France	Ferring S.A.S.	Glypressine	terlipressin-acetát, 1 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intravenózní podání

France	Ferring S.A.S.	Glypressine	terlipressin-acetát, 1 mg	injekční roztok	intravenózní podání
Německo	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	terlipressin-acetát, 0,2 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
Německo	Ever Valinject GmbH	Terlipressinacetat Ever Pharma	terlipressin-acetát, 1 mg / 5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Německo	Ferring GmbH	Glycylpressin	terlipressin-acetát, 0,2 mg/ml	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intravenózní podání
Německo	Ferring GmbH	Glycylpressin	terlipressin, 0,1 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
Německo	AraMed GmbH	Terlipressin Adoh	terlipressin-acetát, 0,12 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
Irsko	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	terlipressin-acetát, 0,2 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
Irsko	Ever Valinject GmbH	Terlipressin Acetate Ever Pharma	terlipressin-acetát, 2 mg / 10 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Irsko	Ferring Ireland Ltd.	Glypressin	terlipressin-acetát, 1 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intravenózní podání
Irsko	Ferring Ireland Ltd.	Glypressin	terlipressin-acetát, 0,12 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
Itálie	Dr. Reddy's S.R.L.	Terlipressina Dr. Reddy's	terlipressin-acetát, 1 mg / 8,5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Itálie	Ever Valinject GmbH	Terlipressina Acetato Ever Pharma	terlipressin-acetát, 1 mg / 5 ml	injekční roztok	intravenózní podání

Itálie	Ferring S.P.A.	Glipressina	terlipressin, 0,85 mg	injekční roztok	intravenózní podání
Nizozemsko	Adoh B.V.	Terlipressine Adoh	terlipressin-acetát, 1 mg	injekční roztok	intravenózní injekce
Nizozemsko	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	terlipressin-acetát, 0,2 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
Nizozemsko	Altan Pharma Ltd	Terlipressine Altan	terlipressin-acetát, 1 mg / 8,5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Nizozemsko	Ferring B.V.	Glypressin	terlipressin-acetát, 0,99 mg / 8,5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Polsko	Altan Pharma Ltd	Terlipressin Acetate Altan Pharma	terlipressin-acetát, 1 mg / 8,5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Polsko	Ever Valinject GmbH	Terlipressini Acetas Ever Pharma	terlipressin-acetát, 1 mg / 5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Portugalsko	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	terlipressin-acetát, 1 mg / 5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Portugalsko	Ever Valinject GmbH	Terlipressina Ever Pharma	terlipressin-acetát, 1 mg / 5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Portugalsko	Ever Valinject GmbH	Terlipressina Ever Pharma	terlipressin-acetát, 2 mg / 10 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Portugalsko	Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.	Glypressine	terlipressin, 1 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intravenózní podání

Portugalsko	Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.	Glypressine	terlipressin-acetát, 0,12 mg / 8,5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Portugalsko	G.E.S. Genéricos Españoles Laboratorio, S.A.	Terlipressina G.E.S.	terlipressin-acetát, 0,12 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
Rumunsko	Ever Valinject GmbH	Acetat De Terlipresină Ever Pharma	terlipressin-acetát, 1 mg / 5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Rumunsko	Ferring GmbH	Glypressin	terlipressin-acetát, 1 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intravenózní podání
Rumunsko	Ferring GmbH	Glypressin	terlipressin-acetát, 0,12 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
Slovensko	Ever Valinject GmbH	Terlipresín Ever Pharma	terlipressin-acetát, 1 mg / 5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Španělsko	Altan Pharma Ltd	Terlipresina Altan Pharma	terlipressin-acetát, 1 mg / 8,5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Španělsko	Altan Pharmaceuticals S.A.	Terlipresina Altan	terlipressin-acetát, 1 mg / 8,5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Španělsko	Ever Valinject GmbH	Terlipresina Acetato Ever Pharma	terlipressin-acetát, 1 mg / 5 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Španělsko	Ever Valinject GmbH	Terlipresina Acetato Ever Pharma	terlipressin-acetát, 2 mg / 10 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Španělsko	Ferring S.A.U.	Glypressin	terlipressin-acetát, 0,2 mg/ml	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intravenózní podání

Španělsko	Ferring S.A.U.	Glypressin	terlipressin-acetát, 1 mg	injekční roztok	intravenózní podání
Švédsko	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	terlipressin-acetát, 0,2 mg/ml	injekční roztok	intravenózní podání
Spojené království (Severní Irsko)	Alliance Pharmaceuticals Ltd	Variquel	terlipressin-acetát, 0,2 mg/ml	injekční roztok	intravenózní injekce

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

V rámci posledního postupu jednotného hodnocení prostřednictvím pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti týkajícího se léčivých přípravků obsahujících terlipressin (PSUSA/00002905/202104), který výbor PRAC dokončil v prosinci 2021, byly identifikovány nové údaje o bezpečnosti ze studie CONFIRM (Wong a kol., 2021). V této studii nebyl navzdory významně zvýšenému účinku na zvrát hepatorenálního syndromu typu 1 zaznamenán k 90. dni ve skupině léčené terlipressinem žádný přínos z hlediska přežití (primární cílový parametr účinnosti) ve srovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo. Do 90. dne došlo k úmrtí 101 (51 %) pacientů léčených terlipressinem oproti 45 (45 %) pacientům, kterým bylo podáváno placebo. Z úmrtí hlášených během 90 dnů zemřelo v důsledku poruch dýchání 11 % pacientů léčených terlipressinem oproti 2 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Incidence respiračního selhání a akutního respiračního selhání byla ve skupině léčené terlipressinem rovněž vyšší než ve skupině, které bylo podáváno placebo: 10 % oproti 3 % v případě respiračního selhání a 4 % oproti 2 % v případě akutního respiračního selhání. Rozdílná incidence byla zaznamenána také u závažných nežádoucích účinků sepse / septický šok (7 % oproti 0 %).

Z *post hoc* analýzy výsledků studie CONFIRM vyplynulo, že u podskupiny pacientů s výchozí hladinou sérového kreatininu nad 5 mg/dl byly výsledky zaznamenané v rameni léčeném terlipressinem horší než v rameni, kterému bylo podáváno placebo. Proto bylo nutné podrobněji se zaměřit na jednotlivé skupiny pacientů a rizikové faktory spojené se zvýšeným rizikem respiračního selhání a úmrtí.

Podle pokynů Evropské asociace pro studii chorob jater (EASL) k léčbě pacientů s dekompenzovanou cirhózou (EASL, 2018) se u cirhotických pacientů s počátečním akutním poškozením ledvin ve stadiu > 1a doporučuje podávat albumin k navození a udržení normovolemie při souběžném podávání terlipressinu. Ve studii CONFIRM byl albumin v obou ramenech studie náležitě používán jako standardní léčba. Na základě výsledků studie CONFIRM byla vyslovena hypotéza, že pozorovaná vysoká incidence respirační dysfunkce by mohla být způsobena možnou farmakodynamickou interakcí mezi albuminem a terlipressinem. Poměr přínosů a rizik kombinovaného použití albuminu a terlipressinu proto vyžadoval další zkoumání.

V informacích o přípravku vydaných EU se doporučuje podání terlipressinu ve formě bolusu, přičemž ve studii CONFIRM byl terlipressin také podán ve formě bolusu. Ze studie provedené Cavallinem a kol. (2016) vyplývá, že je-li terlipressin podán ve formě kontinuální infuze, vykazuje lepší bezpečnostní profil než při podání ve formě bolusu. Při podání ve formě kontinuální infuze totiž nedochází k vysokým maximálním plazmatickým koncentracím terlipressinu, což může vést ke snížení výskytu závažných nežádoucích účinků, včetně objemového přetížení a respiračního selhání. Bylo nutné podrobněji prozkoumat důkazy s cílem zjistit, zda lze pomocí aktualizace doporučeného dávkování dosáhnout lepšího poměru přínosů a rizik terlipressinu v indikaci hepatorenální syndrom.

V rámci výše uvedeného hodnocení PSUSA dospěl výbor PRAC k závěru, že k vyhodnocení poměru přínosů a rizik terlipressinu u hepatorenálního syndromu je zapotřebí odpovídající důkladný přezkum.

Vzhledem k výše uvedeným obavám proto dánská agentura pro léčivé přípravky dne 22. prosince 2021 zahájila na základě farmakovigilančních údajů přezkum podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících terlipressin a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena. Rozsah tohoto přezkumu byl omezen na indikaci hepatorenální syndrom typu 1.

Výbor PRAC přijal dne 29. září 2022 doporučení, jež bylo poté v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES posouzeno koordinační skupinou CMDh.



## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Na základě důkazů z klinických studií a metaanalýzy, které dokládají konzistentní účinek terlipressinu z hlediska zvratu hepatorenálního syndromu typu 1 ve srovnání s placebem a midodrinem/oktreotidem, se přínos terlipressinu při léčbě hepatorenálního syndromu typu 1 považuje za prokázaný. Nové údaje ze studie CONFIRM potvrdily stanovenou účinnost terlipressinu při jeho použití k léčbě hepatorenálního syndromu typu 1, pokud jde o zvrat tohoto onemocnění. Kromě toho byly identifikovány další metaanalýzy s podobnými výsledky ohledně účinnosti ve prospěch terlipressinu. Ze sloučených údajů studií společnosti Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE a CONFIRM) však nevyplývaly žádné statistické rozdíly mezi terlipressinem a placebem z hlediska přežití, a to v žádném časovém bodě až do 90 dnů. Obdobně nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi terlipressinem a placebem z hlediska přežití v jediné metaanalýze, do které byla zahrnuta studie CONFIRM. Podle výboru PRAC toto zjištění vyvolává obavy, neboť nejvýznamnějším výsledkem u pacientů s hepatorenálním syndromem typu 1 je prodloužení období, kdy lze provést transplantaci jater, a to díky prodloužení doby přežití. Panuje však určitá míra nejistoty, pokud jde o přežití, neboť výsledky se v přezkoumávaných důkazech (studiích a metaanalýzách) liší z důvodu heterogenity studií a v závislosti na konkrétních kritériích výběru použitých v metaanalýzách. Přestože z několika nejméně rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studií vyplývá nevýznamný přínos terlipressinu z hlediska přežití, z největších randomizovaných kontrolovaných studií žádný přínos neplyne. Zdá se proto, posuzujeme-li výsledky těchto studií společně a přihlížíme-li k jejich velikosti, že přínos z hlediska přežití neexistuje.

V rámci hodnocení rizikových faktorů pro sníženou nebo žádnou odpověď na léčbu terlipressinem bylo zjištěno, že poměrný účinek terlipressinu na zvrat hepatorenálního syndromu je v případě použití terlipressinu k léčbě pacientů s výchozí hladinou sérového kreatininu nad 5 mg/dl zřejmě snížený. Ze sloučených údajů ze studií OT-0401, REVERSE a CONFIRM navíc vyplynulo, že po 14 dnech vykazovali pacienti s výchozí hladinou sérového kreatininu nad 5 mg/dl dvojnásobně vyšší riziko úmrtí než pacienti, kterým bylo podáváno placebo. Celkově se jedná o 27,2% rozdíl v úmrtnosti ve prospěch léčby placebem, a proto v těchto studiích nebyla léčba terlipressinem pro pacienty s pokročilou renální dysfunkcí s hladinami kreatininu nad 5 mg/dl přínosná. Výbor PRAC diskutoval o tom, zda lze na základě prahové hodnoty (hladiny sérového kreatininu nad 5 mg/dl) stanovit u jednotlivých pacientů nepříznivou prognózu. Dospěl k závěru, že stanovení prognózy u pacientů s hepatorenálním syndromem typu 1 léčených terlipressinem je složité a jejich prognóza pravděpodobně závisí také na řadě dalších důležitých faktorů, jako je věk, příčina cirhózy (např. alkohol či jiná příčina) a komorbidity. Podobně byla v rámci *post hoc* analýzy výsledků studie CONFIRM, kterou v roce 2022 provedli Wong a kol., pozorována snížená účinnost terlipressinu a zvýšená úmrtnost u pacientů s velmi pokročilým onemocněním jater definovaným jako akutní selhání jater nasedající na selhání chronické (ACFL) stupně 3. Výbor PRAC konstatoval, že tyto *post hoc* analýzy je třeba interpretovat obezřetně. Konstatoval rovněž, že rozhodnutí o léčbě jednotlivých pacientů s hepatorenálním syndromem typu 1 by mělo být ponecháno na jejich lékaři, neboť tyto pacienti jsou léčeni specialisty na základě jejich individuální situace. Tento názor potvrdili odborníci, které výbor PRAC v rámci přezkumu konzultoval. Na základě uvedených zjištění a diskuse v rámci výboru dospěl výbor PRAC k závěru, že posuzované údaje vzbuzují u určitých skupin pacientů obavy ohledně přínosů a rizik léčby terlipressinem. Konstatoval tudíž, že do informací o přípravku (bodů 4.2 a 4.4 souhrnu údajů o přípravku a příslušných bodů příbalové informace) je třeba doplnit upozornění, že u pacientů s výchozí hladinou sérového kreatininu nad 5 mg/dl a/nebo ACFL stupně 3 se léčba terlipressinem nedoporučuje.

Z posuzovaných údajů o bezpečnosti vyplynulo, že ve studii CONFIRM byla úmrtnost v rameni léčeném terlipressinem až do 90. dne vyšší než v rameni, kterému bylo podáváno placebo. Ve studii CONFIRM byla v rameni léčeném terlipressinem hlášena úmrtí v důsledku respiračního selhání, sepse či septického šoku u vyššího procenta subjektů. K podobným zjištěním dospěly i analýzy sloučených

údajů ze studií. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky postihujícími dýchací cesty byly v rameni léčeném terlipressinem respirační selhání, dyspnoe, plicní edém a pleurální výpotek, přičemž tyto nežádoucí účinky byly v rameni léčeném terlipressinem hlášeny ve vyšší míře než v rameni, kterému bylo podáváno placebo. Výbor PRAC na základě sloučených údajů ze tří hodnocených studií konstatoval, že incidence respiračního selhání a souvisejících nežádoucích účinků byla v rameni léčeném terlipressinem výrazně vyšší než incidence uvedená v bodě 4.8 stávajícího souhrnu údajů o přípravku, ve kterém je např. respirační selhání v současné době uvedeno s frekvencí „méně časté“. Výbor PRAC tedy dospěl k závěru, že frekvence nežádoucích účinků „respirační selhání“, „plicní edém“, „respirační tíseň“ a „dyspnoe“ by měly být v informacích o přípravku aktualizovány. Proběhla diskuse o sledování výskytu těchto reakcí. Odborníci se shodli na tom, že v souladu s protokoly léčebných středisek, podle kterých je léčba albuminem a diuretiky náležitě upravena (i když neuvedli žádný konkrétní protokol ani nástroj), je třeba doplnit upozornění o nutnosti sledování přetížení tekutinami. V informacích o přípravku by předepisující lékaři a pacienti měli být poučeni o tom, jaké parametry je zapotřebí během léčby sledovat (krevní tlak, srdeční frekvence, nasycení kyslíkem, hladiny sérového sodíku a draslíku a bilance tekutin), jakož i o zvláštní péči, která je zapotřebí při léčbě pacientů s kardiovaskulárními nebo plicními onemocněními. Kromě toho by mělo být doplněno, že u pacientů, u nichž se nově vyskytnou dýchací potíže nebo dojde ke zhoršení respiračního onemocnění, nemá být léčba terlipressinem zahájena a že pokud jsou příznaky respiračního selhání závažné nebo nevymizí, má být léčba přerušena (bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku a příslušné body příbalové informace).

Hodnoceny byly také rizikové faktory vzniku respiračních příhod. Podle *post hoc* analýzy výsledků studie CONFIRM zkoumající jednotlivé podskupiny pacientů vykazovala při léčbě terlipressinem oproti skupině, které bylo podáváno placebo, nejvyšší rozdíl, pokud jde o riziko vzniku respiračního selhání a závažných nežádoucích účinků souvisejících s přetížením tekutinami, skupina pacientů s těžkou poruchou funkce jater, zejména pacienti s ACFL stupně 3 a skórem modelu pro onemocnění jater v konečné fázi (skórem MELD)  $\geq 39$ . V současnosti není souvislost mezi těžkou poruchou funkce jater a zvýšeným výskytem poruch dýchání v důsledku léčby terlipressinem zřejmá. Tato souvislost může být navíc zkreslena dalšími faktory. Výbor PRAC konstatoval, že tuto *post hoc* analýzu je třeba interpretovat obezřetně. Konstatoval rovněž, podobně jako v případě závěrů ohledně nižších přínosů u uvedených podskupin pacientů, že rozhodnutí o léčbě jednotlivých pacientů s hepatorenálním syndromem typu 1 by mělo být ponecháno na jejich lékaři, neboť tito pacienti jsou léčeni specialisty na základě jejich individuální situace. Tento názor potvrdili odborníci, které výbor PRAC v rámci přezkumu konzultoval. Na základě uvedených zjištění a související diskuse dospěl výbor PRAC k závěru, že posuzované údaje vzbuzují u určitých skupin pacientů s hepatorenálním syndromem typu 1 obavy ohledně rizika spojeného s léčbou terlipressinem. Konstatoval tudíž, že by bylo vhodné do informací o přípravku (bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku a příslušných bodů příbalové informace) doplnit upozornění na souvislost mezi ACFL stupně 3 a/nebo skórem MELD  $\geq 39$  a vznikem respiračního selhání, a tudíž i zvýšenou úmrtností.

Diskutovalo se také o roli albuminu v souvislosti s respiračním selháním při léčbě terlipressinem. Při léčbě terlipressinem se u pacientů s vysokou hladinou sérového albuminu předpokládá vyšší riziko respiračního selhání. K výše uvedeným zjištěním mohlo přispět to, že ve studii CONFIRM byl předem podaný albumin použit ve větších dávkách, než se doporučuje v pokynech asociace EASL a než uváděli odborníci konzultovaní v rámci přezkumu. Výbor PRAC dospěl k závěru, že vzhledem k rozdílům v hlášené praxi mezi USA a EU, skutečnosti, že albumin je součástí standardní péče, a závislosti účinnosti terlipressinu na infuzi albuminu není v souvislosti se souběžným používáním albuminu nutné žádné opatření. Je však třeba upřesnit informace o přípravku pro přípravky obsahující terlipressin a doplnit do nich (do bodu 4.4 souhrnu údajů a příslušných bodů příbalové informace) doporučení, že při podávání terlipressinu souběžně s lidským albuminem je zapotřebí opatrnosti a že v případě známek nebo příznaků respiračního selhání nebo přetížení tekutinami se má zvážit snížení dávky lidského albuminu.

Vzhledem k tomu, že ve všech třech studiích byly zaznamenány rozdíly mezi ramenem léčeným terlipressinem a ramenem, kterému bylo podáváno placebo, v incidenci sepse / septického šoku, skutečnosti, že zjištěný 7% rozdíl u tohoto rizika (95% CI = 3,5; 10,5) ve studii CONFIRM je statisticky významný, a tomu, že sepse / septický šok je závažný nežádoucí účinek a potenciální smrtelná komplikace (v důsledku sepse zemřelo ve studii CONFIRM 60 % pacientů, u nichž se tento nežádoucí účinek vyskytl), považoval výbor PRAC sepsi / septický šok za důležité zjištěné riziko terlipressinu, které by mělo být doplněno do výčtu nežádoucích účinků v informacích o přípravku. Podle výboru PRAC by do informací o přípravku mělo být doplněno také upozornění pro předepisující lékaře a pacienty týkající se tohoto nežádoucího účinku. V informacích o přípravku (bodech 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku a příslušných bodech příbalové informace) by navíc mělo být uvedeno, že je třeba denně sledovat všechny příznaky naznačující infekci.

Byly posouzeny důkazy o alternativním způsobu podání ve formě kontinuální intravenózní infuze. Držitelé rozhodnutí o registraci předložili údaje z několika studií<sup>1</sup> publikovaných v literatuře, které zkoumaly účinek kontinuální intravenózní infuze terlipressinu u hepatorenálního syndromu typu 1 z různého hlediska. Výbor PRAC konstatoval, že údaje o bezpečnosti a účinnosti kontinuální infuze jsou omezené, zejména ve studiích porovnávajících kontinuální infuzi s bolusovou injekcí. Přesto z posuzovaných studií uvedených v literatuře, a zejména z největší identifikované studie (Cavallin, 2016) vyplývá, že při podání terlipressinu ve formě kontinuální intravenózní infuze je odpověď na léčbu srovnatelná s reakcí při jeho intravenózním podání ve formě bolusu, přičemž při podání ve formě kontinuální intravenózní infuze byla zaznamenána nižší míra nežádoucích účinků. V klinických studiích byla počáteční dávka 2 mg/den. Pokud nebyla pozorována žádná odpověď na léčbu, mohla být tato dávka postupně zvyšována až na 12 mg/den. Při této dávce se nežádoucí účinky související s léčbou stále vyskytovaly v nízké míře. Celková koncentrace terlipressinu v krvi byla navíc po jeho podání ve formě intravenózní infuze nižší než při jeho podání ve formě bolusu. Výbor PRAC konstatoval, že pozitivní výsledky studií vedly k zahrnutí kontinuální infuze do pokynů ke klinické léčbě (EASL, 2018) a do klinické praxe. Za zmínku stojí, že tyto výsledky potvrzují také klinické zkušenosti *ad hoc* skupiny odborníků. Podle odborníků z této skupiny klinické zkušenosti dokládají správnost současných doporučení ohledně dávkování kontinuální intravenózní infuze uvedených v pokynech ke klinické léčbě (EASL, 2018), jakož i dvou vnitrostátních aktualizací souhrnů údajů o přípravku týkajících se uvedení kontinuální infuze jako alternativy k bolusové infuzi, které již byly provedeny v Itálii a Rakousku.

Navzdory omezeným důkazům, jak je uvedeno výše, byl výbor PRAC obecně toho názoru, že kontinuální intravenózní infuze terlipressinu zlepšuje celkový bezpečnostní profil v míře, která je klinicky významná, přičemž se má za to, že účinnost zůstává nezměněna. Nižší denní dávka terlipressinu společně se stabilnějšími plazmatickými koncentracemi v důsledku kontinuální infuze mohou vést ke zlepšení bezpečnostního profilu, přičemž míra odpovědi je podobná. Výbor PRAC měl za to, že pozorované zmírnění celkových závažných nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (předem definovaných ve studii provedené Cavallinem v roce 2016) při podání ve formě kontinuální infuze lze extrapolovat zejména na poruchy dýchání a sepsi, tj. na závažné nežádoucí účinky, které byly předmětem přezkumu bezpečnosti. Nadále však není jisté, zda tento způsob podání může ve srovnání s bolusovou injekcí snížit riziko respiračního selhání a sepse. Na základě posuzovaných údajů je výbor PRAC toho názoru, že informace o přípravku by měly být aktualizovány, aby zahrnovaly doporučení kontinuální infuze jako alternativy k bolusovému podání. Navíc je třeba v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku uvést jasná doporučení ohledně dávkování, aby se předešlo chybám v medikaci.

S cílem informovat příslušné zdravotnické pracovníky o nových doporučeních a stanovených opatřeních k minimalizaci rizik, která jsou popsána výše, byl schválen také informační dopis rozesílaný přímo zdravotnickým pracovníkům a plán komunikace.

---

<sup>1</sup> Halimi, 2002; Angeli, 2006; Angeli, 2008; Gerbes, 2009; Cavallin, 2015; Cavallin, 2016; Arora, 2020; Kulkarni, 2022.

Vzhledem k výše uvedenému je výbor toho názoru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících terlipressin v indikaci léčba hepatorenálního syndromu typu 1 zůstává příznivý pod podmínkou provedení schválených změn v informacích o přípravku.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) posoudil záležitost předloženou k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě hodnocení farmakovigilančních údajů léčivých přípravků obsahujících terlipressin v indikaci léčba hepatorenálního syndromu typu 1.
- Výbor PRAC posoudil veškeré údaje, včetně klinických údajů ze studie CONFIRM, sloučených údajů ze tří studií (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) a údajů předložených písemně držitelem (držiteli) rozhodnutí o registraci. Výbor PRAC rovněž zvážil výsledek konzultace s *ad hoc* skupinou odborníků.
- Na základě dostupných údajů o účinnosti (včetně údajů, které byly získány po podání výchozí žádosti o registraci) dospěl výbor PRAC k závěru, že důkazy nevyvolávají závažné pochybnosti ohledně stanovené účinnosti, pokud jde o zvrát hepatorenálního syndromu typu 1, zatímco přínos z hlediska přežití je nadále nejistý.
- Výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že používání léčivých přípravků obsahujících terlipressin k léčbě hepatorenálního syndromu typu 1 je spojeno se zvýšeným rizikem respiračního selhání a s rizikem sepse / septického šoku. Výbor PRAC poukázal na potenciální aditivní účinek souběžného podávání albuminu a terlipressinu. Albumin sám je spojen s rizikem objemového přetížení a respiračního selhání, přičemž ve studii CONFIRM byly použity celkově vyšší dávky albuminu, než je stanoveno v klinických pokynech EU.
- Výbor PRAC doporučil aktualizovat informace o přípravku tak, aby zohledňovaly současné klinické poznatky o bezpečnosti terlipressinu při jeho použití k léčbě hepatorenálního syndromu typu 1 a zahrnovaly upozornění a opatření týkající se respiračního selhání a sepse / septického šoku. Výbor PRAC také doporučil uvést v informacích o přípravku upozornění, že albumin se má při souběžném podávání s terlipressinem používat obezřetně.
- Výbor PRAC byl toho názoru, že posuzované údaje vyvolávají obavy ohledně přínosů a rizik léčby terlipressinem u určitých skupin pacientů, a to u pacientů s pokročilou renální dysfunkcí (definovanou jako výchozí hodnota sérového kreatininu nad 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) a závažným onemocněním jater (definovaným jako ACFL stupně 3 a/nebo MELD  $\geq$  39), neboť použití terlipressinu u těchto skupin pacientů je spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí, sníženou účinností a zvýšeným rizikem nežádoucích účinků, včetně respiračního selhání (zejména u pacientů s ACFL stupně 3 a/nebo MELD skóre  $\geq$  39). Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku by měly být aktualizovány tak, aby uváděly, že u pacientů s výchozí hladinou sérového kreatininu nad 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl) nebo s ACFL stupně 3 a/nebo MELD  $\geq$  39 by se terlipressin k léčbě hepatorenálního syndromu typu 1 neměl používat, pokud se zdravotničtí pracovníci domnívají, že u daného pacienta přínosy léčby terlipressinem nepřevyšují rizika.
- Výbor PRAC zvážil další důkazy týkající se podávání terlipressinu ve formě kontinuální intravenózní infuze jako alternativy ke schválenému způsobu podání (bolusové injekci). Přestože výbor PRAC konstatoval, že dostupné důkazy jsou omezené, obecně z nich vyplývá, že kontinuální infuze zlepšuje celkový bezpečnostní profil terlipressinu v míře, která je klinicky

významná, přičemž se má za to, že účinnost zůstává nezměněna. Výbor PRAC proto za účelem minimalizace rizik doporučil doplnit do informací o přípravku jako alternativní způsob podání kontinuální intravenózní infuzi.

- Výbor PRAC se také shodl na tom, že zdravotnickým pracovníkům bude rozeslán informační dopis, který poukáže na nové informace a upozornění týkající se zjištěných rizik, která byla doplněna do informací o přípravku. Dohodl se také na příslušném plánu komunikace.

Vzhledem k výše uvedenému je výbor toho názoru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících terlipressin v indikaci léčba hepatorenálního syndromu typu 1 zůstává příznivý pod podmínkou provedení schválených změn v informacích o přípravku.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrace léčivých přípravků obsahujících terlipressin v indikaci léčba hepatorenálního syndromu typu 1.

### **Stanovisko skupiny CMDh**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

### ***Celkové shrnutí***

Skupina CMDh se tudíž domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících terlipressin v indikaci léčba hepatorenálního syndromu typu 1 zůstává příznivý pod podmínkou provedení schválených změn v informacích o přípravku.

Skupina CMDh proto doporučuje změnu podmínek registrace léčivých přípravků obsahujících terlipressin v indikaci léčba hepatorenálního syndromu typu 1.

### **Příloha III**

#### **Změny příslušných částí informací o přípravku**

*Poznámka:*

Tyto změny příslušných částí Souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou výsledkem referral procedury.

Informace o přípravku mohou být následně aktualizovány příslušnými orgány členského státu, případně ve spojení s referenčním členským státem, v souladu s postupy stanovenými v kapitole 4 hlavy III směrnice 2001/83/ES.

## Změny příslušných částí informací o přípravku

U všech přípravků v příloze I se stávající informace o přípravku změní (vlození, nahrazení nebo vypuštění textu, podle potřeby), aby odrážely dohodnuté znění, jak je uvedeno níže:

### SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

[Následující znění má být doplněno podle potřeby]

##### Způsob podání

**Jako alternativa k bolusové injekci lze terlipresin podávat jako kontinuální intravenózní infuzi s počáteční dávkou 2 mg terlipresin-acetátu /24 hodin a zvýšenou na maximálně 12 mg terlipresin-acetátu /24 hodin. Podávání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze může být spojeno s nižším výskytem závažných nežádoucích účinků než při podání intravenózního bolusu (viz bod 5.1).**

Zvláštní skupiny pacientů

##### **Hepatorenální syndrom typu 1**

##### **Porucha funkce ledvin**

**Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s pokročilým stádiem renálního selhávání, tzn. s výchozí sérovým kreatininem  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), pokud přínos nepřeváží riziko (viz bod 4.4).**

##### **Porucha funkce jater**

**Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater definovanou jako akutní selhání jater nasedající na chronickou poruchu funkce jater (ACLF) 3. stupně a/nebo skóre modelu onemocnění jater v konečné fázi (MELD)  $\geq 39$ , pokud přínos nepřeváží riziko (viz bod 4.4).**

Způsob podání

##### **U hepatorenálního syndromu typu 1: (...) nebo intravenózní infuze**

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Toto následující znění se má odrazit v tomto bodě]

##### **Monitorování během léčby**

**Během léčby je zapotřebí pravidelné sledování krevního tlaku, srdeční frekvence, saturace kyslíkem, sérových hladin sodíku a draslíku, jakož i rovnováhy tekutin. Zvláštní pozornost je nutná při léčbě pacientů s kardiovaskulárním nebo plicním onemocněním, protože terlipresin může vyvolat ischemii a kongesci plicních cév.**

##### **Hepatorenální syndrom typu 1**

##### **Porucha funkce ledvin**

**Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s pokročilým stádiem renálního selhávání, tzn. s výchozím sérovým kreatininem  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl), pokud přínos nepřeváží riziko. V klinických studiích byla u této skupiny pacientů pozorována snížená**

**účinnost při zvrácení hepatorenálního syndromu, zvýšené riziko nežádoucích účinků a zvýšená mortalita (viz bod 4.2).**

#### **Porucha funkce jater**

**Je třeba se vyhnout podávání terlipresinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater definovanou jako akutní selhání jater nasedající na chronické poruchou funkce jater (ACLF) 3. stupně a/nebo skóre modelu onemocnění jater v konečné fázi (MELD)  $\geq$  39, pokud přínos nepřeváží riziko. V klinických studiích byla v této skupině pacientů pozorována snížená účinnost při zvrácení hepatorenálního syndromu, zvýšené riziko respiračního selhání a zvýšená mortalita (viz bod 4.2).**

#### **Respirační události**

**U pacientů léčených terlipresinem na hepatorenální syndrom 1. typu byly hlášeny fatální případy respiračního selhání, včetně respiračního selhání v důsledku přetížení tekutinami.**

**Pacienti s novým výskytem potíží s dýcháním nebo zhoršením respiračního onemocnění mají být před podáním první dávky terlipresinu stabilizováni.**

**Při podávání terlipresinu spolu s lidským albuminem jako součást standardní péče o hepatorenální syndrom 1. typu je nutná opatrnost. V případě známek nebo příznaků respiračního selhání nebo přetížení tekutinami se má zvážit snížení dávky lidského albuminu. Pokud jsou respirační symptomy závažné nebo neustoupí, léčba terlipresinem má být přerušena.**

#### **Sepse / septický šok**

**U pacientů léčených terlipresinem na hepatorenální syndrom 1. typu byly hlášeny případy sepse/septického šoku, včetně fatálních případů. U pacientů je třeba denně sledovat jakékoli známky nebo příznaky naznačující infekci.**

### **4.8 Nežádoucí účinky**

*[Toto následující znění se má odrazit v tomto bodě]*

**Některé nežádoucí účinky se v tabulce objevují dvakrát, protože odhadované frekvence se liší mezi indikacemi.**

*[Následující nežádoucí účinky mají být přidány nebo upraveny následovně:]*

Třída orgánových systémů - Poruchy dýchací soustavy, hrudníku a mediastina:

**Velmi časté: Selhání dýchání<sup>a</sup>**

**Velmi časté: Dyspnoe<sup>a</sup>**

**Časté: plicní edém<sup>a</sup>**

**Časté: Dechová tíseň<sup>a</sup>**

Méně časté: Selhání dýchání<sup>b</sup>

Méně časté: Plicní edém<sup>b</sup>

Méně časté: Respirační potíže<sup>b</sup>

Vzácné: Dyspnoe<sup>b</sup>



Třída orgánových systémů - Infekce a infestace:

**Časté: Sepsé/septický šok<sup>a</sup>**

**<sup>a</sup> Vztahuje se na hepatorenální syndrom typu 1. Frekvence jsou vypočteny na základě souhrnné analýzy klinických údajů o bezpečnosti v klinických studiích OT-0401, REVERSE a CONFIRM.**

**<sup>b</sup> Platí pro <jiné schválené indikace kromě hepatorenálního syndromu 1. typu>**

Popis vybraných nežádoucích účinků:

**Bezpečnost související se způsobem podání**

**Na základě výsledků ze specializované randomizované, kontrolované, multicentrické studie může být podávání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze spojené s nižším výskytem závažných nežádoucích účinků než při podání intravenózního bolusu (viz body 4.2 a 5.1).**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

*[Toto následující znění se má odrazit v tomto bodě]*

Klinická účinnost a bezpečnost

### **Kontinuální intravenózní infuze versus intravenózní bolusy při léčbě hepatorenálního syndromu 1. typu u pacientů s cirhózou**

**Bezpečnost kontinuální intravenózní infuze terlipresinu byla srovnávána s intravenózním bolusem v otevřené randomizované, kontrolované, multicentrické studii. Sedmdesát osm pacientů s hepatorenálním syndromem 1. typu bylo náhodně zařazeno buď k podání kontinuální intravenózní infuze terlipresin-acetátu v počáteční dávce 2 mg/den, nebo k podání intravenózních bolusů terlipresin-acetátu u v počáteční dávce 0,5 mg každé 4 hodiny. V případě žádné odpovědi se dávka postupně zvyšovala na konečnou dávku 12 mg/den v obou skupinách. Albumin byl podáván ve stejné dávce v obou skupinách. Primární cílový parametr byl definován jako prevalence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou mezi těmito dvěma skupinami. Celková míra NÚ souvisejících s léčbou, jakož i závažných nežádoucích účinků souvisejících s léčbou byla nižší ve skupině s kontinuální infuzí než ve skupině s bolusem (všechny nežádoucí účinky související s léčbou: 12/34 pacientů (35 %) oproti 23/37 pacientů (62 %),  $p < 0,025$  Závažné nežádoucí účinky související s léčbou: 7/34 pacientů (21 %) oproti 16/37 pacientů (43 %);  $p < 0,05$ ). Míra odpovědi na terlipresin se statisticky významně nelišila mezi skupinami s kontinuální infuzí a bolusovou skupinou (76 % oproti 65 %). Pravděpodobnost 90denního přežití bez transplantace se významně nelišila mezi skupinou s kontinuální infuzí a skupinou s bolusem (53 % oproti 69 %).**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>**

Upozornění a opatření

*[Toto následující znění se má odrazit v tomto bodě]*

**<NÁZEV PŘÍPRAVKU> může zvýšit riziko vzniku respiračního selhání, které může být život ohrožující. Pokud se u vás objeví potíže s dýcháním nebo příznaky přetížení tekutinami, před podáním <NÁZEV PŘÍPRAVKU> nebo během léčby okamžitě informujte svého lékaře.**

**Pokud se léčíte s velmi těžkou poruchou funkce jater a ledvin (hepatorenální syndrom 1. typu), váš lékař má zajistit, aby se během léčby sledovala vaše srdeční funkce a rovnováha tekutin a elektrolytů. Zvláštní opatrnosti je nutná, pokud jste měl(a) v minulosti onemocnění srdce nebo plic, protože <NÁZEV PŘÍPRAVKU> může vyvolat srdeční ischemii (snížení průtoku krve do srdce) a respirační selhání (závažné dýchací potíže). Léčbě <NÁZEV PŘÍPRAVKU> je třeba se vyhnout, pokud máte selhání jater se selháním více orgánů a/nebo selhání ledvin s velmi vysokými hladinami kreatininu (odpadní produkt) v krvi, protože to zvyšuje riziko nežádoucích účinků.**

**Pokud se léčíte s velmi těžkou poruchou funkce jater a ledvin, může <NÁZEV PŘÍPRAVKU> zvýšit riziko vzniku sepse (bakterie v krvi a extrémní reakce těla na infekci) a septického šoku (závažný stav, který se vyskytuje při závažné infekci, vede k nízkému krevnímu tlaku a nízkému průtoku krve). Pokud se vás to týká, váš lékař přijme další opatření.**

**3. Jak se <přípravek> X <užívá> <používá>**  
*[Následující znění má být doplněno podle potřeby]*  
<X> se podává [injekcí] **anebo infuze** do žily.

**<NÁZEV PŘÍPRAVKU> vám může být podán i ve formě infuze (kontinuální intravenózní infuze), která obvykle začíná dávkou 2 mg terlipresin-acetátu denně a postupně se zvyšuje na maximálně 12 mg terlipresin-acetátu denně.**

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

*[Následující znění má být doplněno podle potřeby]*

**Ohned sdělte svému lékaři nebo jinému zdravotnickému pracovníkovi:**

**- Pokud se u vás objeví potíže s dýcháním nebo se u vás zhorší schopnost dýchat (známky nebo příznaky selhání dýchání). Tento nežádoucí účinek je velmi častý, pokud se léčíte na hepatorenální syndrom 1. typu – může postihnout více než 1 z 10 lidí.**

**- Pokud se u vás objeví známky nebo příznaky infekce krve (sepse/septický šok), které mohou zahrnovat horečku a zimnici nebo velmi nízkou tělesnou teplotu, bledou a/nebo namodralou pokožku, těžkou dušnost, méně časté močení, rychlý tlukot srdce, pocit na zvracení a zvracení, průjem, únava a slabost a pocit závratě. Tento nežádoucí účinek je běžný, pokud se léčíte na hepatorenální syndrom 1. typu – může postihnout až 1 z 10 lidí.**

**Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout s různou frekvencí v závislosti na onemocnění, které máte.**

*Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob*

**Máte-li hepatorenální syndrom 1. typu:**

**Dušnost (dyspnoe)**

*Časté: mohou postihnout až 1 z 10 lidí*

**Máte-li hepatorenální syndrom 1. typu**  
**Tekutina v plicích (plicní edém)**

**Potíže s dýcháním (dechová tíseň)**

*Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob*

**Máte-li <onemocnění související s jinými schválenými indikacemi kromě hepatorenálního syndromu 1. typu>:**

**Tekutina v plicích (plicní edém)**

**Potíže s dýcháním (dechová tíseň)**

*Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí*

**Máte-li <onemocnění související s jinými schválenými indikacemi kromě hepatorenálního syndromu 1. typu>:**

**Dušnost (dyspnoe)**

**Příloha IV**  
**Harmonogram pro implementaci závěrů skupiny CMDh**

## Harmonogram pro implementaci závěrů skupiny CMDh

Schválení závěrů skupinou CMDh na základě konsensu:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2022 (10. listopadu 2022)
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	7. prosince 2022
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny typu IB držitelem rozhodnutí o registraci):	7. ledna 2023