



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärzttekammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 13.12.2022
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel: +43(0)50555 36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über das Auftreten einer schweren oder letalen Ateminsuffizienz und Sepsis/septischer Schock bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom Typ 1 (HRS-1)

Glycylpressin 0,1 mg/ml – Injektionslösung

Zulassungsnummer: 1-31305

Glycylpressin 1 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Zulassungsnummer: 16732

Zulassungsinhaber: Ferring

Terlipressinacetat EVER Pharma 0,2 mg/ml Injektionslösung

Zulassungsnummer: 137291

Zulassungsinhaber: Ever Valinject

Wirksamer Bestandteil: Terlipressin

Terlipressin ist indiziert zur Behandlung blutender Ösophagusvarizen und zur Notfallbehandlung des hepatorenalen Syndroms Typ I.



Zusammenfassung:

- Terlipressin kann bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom Typ 1 (HRS-1) mit höherer als bisher bekannter Häufigkeit eine schwerwiegende oder letale Ateminsuffizienz auslösen.
- Terlipressin kann bei Patienten mit HRS-1 das Risiko für Sepsis/septischen Schock erhöhen.
- Verzichten Sie auf die Gabe von Terlipressin bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung (Ausgangswert für Serumkreatinin [sCr] $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)), es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken. Grund dafür sind die verminderte Wirksamkeit, erhöhte Mortalität und das erhöhte Risiko unerwünschter Ereignisse, die bei diesen Patienten festgestellt wurden.
- Verzichten Sie auf die Gabe von Terlipressin bei Patienten mit ACLF (Akut-auf-chronisches Leberversagen) Grad 3 und/oder MELD-Score (Modell für Lebererkrankungen im Endstadium) ≥ 39 , es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken. Grund dafür sind die verminderte Wirksamkeit, erhöhte Mortalität und das erhöhte Risiko für Ateminsuffizienz, die bei diesen Patienten festgestellt wurden.
- Stabilisieren Sie Patienten mit neu auftretenden Atembeschwerden oder Verschlechterung einer bereits vorliegenden Atemwegserkrankung, bevor Sie die erste Dosis Terlipressin verabreichen. Diese Patienten müssen während der Behandlung engmaschig überwacht werden. Falls die Patienten respiratorische Symptome entwickeln, sollte eine Reduktion der Humanalbumin-Dosis erwogen werden (falls dieses angewendet wird). Bei schweren oder nicht abklingenden Symptomen sollte Terlipressin abgesetzt werden.
- Überwachen Sie Patienten engmaschig auf Infektionszeichen und -symptome.
- Terlipressin kann als intravenöse (i.v.) Dauerinfusion verabreicht werden. Bei Verabreichung von Terlipressin als intravenöse Dauerinfusion ist die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse möglicherweise niedriger als bei Verabreichung als intravenöser Bolus.

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Terlipressin ist indiziert zur Behandlung des hepatorenalen Syndrom Typ 1 (HRS-1), Ösophagusvarizenblutungen und Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen, insbesondere im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt. Die Indikationen unterscheiden sich in den einzelnen EU-Ländern.



Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der EMA hat im Anschluss an die Ergebnisse der CONFIRM-Studie eine Überprüfung der Sicherheit von Terlipressin bei der Behandlung von HRS-1 durchgeführt.

CONFIRM war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Terlipressin plus Albumin, die in den USA und Kanada durchgeführt wurde. In der Studie erhielten Patienten Albumin zusammen mit Terlipressin.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie wurde erreicht: Bei 63 von 199 Patienten (32 %) im Terlipressin-Arm, verglichen mit 17 von 101 (17 %) im Placebo-Arm, wurde ein Rückgang des HRS nachgewiesen ($p = 0,006$). Bei einer zusätzlichen sekundären Zielgröße, der Mortalität < 90 Tage, wurde allerdings kein Nutzen unter Terlipressin gezeigt. Bis Tag 90 waren 101 Patienten (51 %) in der Terlipressin-Gruppe und 45 Patienten (45 %) in der Placebo-Gruppe verstorben. Mortalität innerhalb von 90 Tagen aufgrund von Atemwegserkrankungen jeglicher Ursache trat bei 22 Patienten (11 %) in der Terlipressin-Gruppe und bei 2 Patienten (2 %) in der Placebo-Gruppe auf. Die Inzidenz von Ateminsuffizienz jeglicher Ursache war in der Terlipressin-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (20 Patienten [10 %] vs. 3 Patienten [3 %] wegen Ateminsuffizienz; 8 Patienten [4 %] vs. 2 Patienten [2 %] wegen akuter Ateminsuffizienz). Ateminsuffizienz ist zwar eine bekannte Nebenwirkung von Terlipressin, aber die in der Studie festgestellte Häufigkeit von Ateminsuffizienz war höher als in der Fachinformation/Packungsbeilage ursprünglich angegeben.

Darüber hinaus zeigte sich in der Studie ein Missverhältnis bei Ereignissen von Sepsis/septischem Schock jeglicher Ursache. Für vierzehn Patienten (7 %) im Terlipressin-Arm wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache im Zusammenhang mit Sepsis und septischem Schock gemeldet vs. 0 Patienten (0 %) im Placebo-Arm; 8/14 der Patienten mit Sepsis im Terlipressin-Arm starben infolge des Ereignisses. Sepsis/septischer Schock ist bisher nicht mit Terlipressin in Zusammenhang gebracht worden, und der genaue Mechanismus ist nicht bekannt.

Das PRAC stellte außerdem fest, dass in klinischen Studien bei Anwendung von Terlipressin zur Behandlung von HRS-1 bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung (Ausgangswert für Serumkreatinin [sCr] $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) und bei Patienten mit Akut- auf-chronischem Leberversagen (ACLF) Grad 3 eine verminderte Wirksamkeit, erhöhte Mortalität und ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet wurden. Das Risiko für Ateminsuffizienz ist besonders ausgeprägt bei Patienten mit ACLF-Grad 3 und/oder MELD-Score (Modell für Lebererkrankungen im Endstadium) ≥ 39 . Trotz der Einschränkungen der CONFIRM-Daten, einschließlich der Datenart (Post-hoc-Analyse) sowie möglicher Unterschiede bei der klinischen Praxis in der EU, gelten die Belege als ausreichend, um die Notwendigkeit einer Aufnahme von Empfehlungen in die Fachinformation/Packungsbeilage zu untermauern.

Das PRAC berücksichtigte außerdem Daten aus einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie von Cavallin et al., die den Schluss nahelegten, dass die Verabreichung von Terlipressin



als intravenöse (i.v.) Dauerinfusion mit einer niedrigeren Rate therapiebedingter unerwünschter Ereignisse assoziiert ist als bei Verabreichung als intravenöse Bolusinjektion. Der Unterschied bei der Ansprechrate auf Terlipressin zwischen der Gruppe mit Dauerinfusion und der Gruppe mit Bolusinjektion war statistisch nicht signifikant.


Unter Berücksichtigung der vorhandenen Daten und nach Beratung durch eine Sachverständigengruppe aus Ärzten mit Expertenwissen im Bereich HRS-1 kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Fachinformation/Packungsbeilage aktualisiert werden müssen, um das Risiko von Ateminsuffizienz und Sepsis/septischem Schock bei Anwendung von Terlipressin zur Behandlung von HRS-1 zu reduzieren.

Die Fachinformation/Packungsbeilage für Terlipressinhaltige-Arzneimittel werden ergänzt um einen Warnhinweis zur Anwendung von Terlipressin bei Patienten mit $sCr \geq 5$ mg/dl und ACLF-Grad 3 und/oder MELD-Score (Modell für Lebererkrankungen im Endstadium) ≥ 39 ; Informationen und Anweisungen zum Risiko von Sepsis/septischem Schock und Ateminsuffizienz sowie zur alternativen Verabreichung von Terlipressin als intravenöse (i.v.) Dauerinfusion mit einer Anfangsdosis von 2 mg Terlipressinacetat/24 Stunden und Erhöhung auf höchstens 12 mg Terlipressinacetat/24 Stunden

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Terlipressin dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 13.12.2022

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert.</p> <p>Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>
---	---