

**Aspecte importante ale reuniunii**  
**Comitetului de evaluare a riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC)**  
**din 26-29 septembrie 2022**

30.09.2022

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-september-2022>

**Noi măsuri pentru medicamentele care conțin terlipresină în tratamentul sindromului hepatorenal**

Comitetul de siguranță al EMA (PRAC) a recomandat noi măsuri pentru a reduce riscul de insuficiență respiratorie (dificultăți severe de respirație care pot pune viața în pericol) și sepsis (atunci când bacteriile și toxinele lor circulă în sânge, ducând la afectarea organelor) atunci când se utilizează medicamente pe bază de terlipresină la persoanele cu sindrom hepatorenal de tip 1 (HRS-1) (probleme renale la persoanele cu boală hepatică avansată).

Terlipresina este un analog al vasopresinei. Aceasta înseamnă că funcționează într-un mod similar cu hormonul natural vasopresină pentru a provoca îngustarea anumitor vase de sânge din organism, în special a celor care alimentează organele abdominale. La pacienții cu HRS-1, creșterea tensiunii arteriale în ficat din cauza insuficienței hepatice duce la lărgirea acestor vase de sânge, ducând la aprovizionarea slabă cu sânge a rinichilor. Prin îngustarea vaselor de sânge care alimentează organele abdominale, terlipresina ajută la restabilirea fluxului sanguin către rinichi, îmbunătățind astfel funcția rinichilor.

Noile măsuri includ adăugarea la *informațiile despre medicament* a unui avertisment pentru evitarea medicamentelor care conțin terlipresină la pacienții cu insuficiență hepatică acută suprapusă bolii hepatice cronice (boală hepatică care se agravează brusc) sau insuficiență renală avansată. Pacienții cu probleme respiratorii trebuie să primească tratament pentru a-și gestiona starea înainte de a începe tratamentul cu terlipresină. În timpul și după tratament, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență respiratorie și infecție.

Recomandările urmează revizuirea datelor disponibile de către PRAC, inclusiv rezultatele unui studiu clinic<sup>1</sup> care a implicat pacienți cu HRS-1, care a sugerat că pacienții care au fost tratați cu medicamente care conțin terlipresină aveau mai multe șanse de a prezenta și de a muri din cauza tulburărilor respiratorii în decurs de 90 de zile după prima doză decât cei cărora li sa administrat placebo (un tratament inactiv).

Recomandările sunt descrise în continuare în secțiunea de mai jos „Noi informații de siguranță pentru profesioniștii din domeniul sănătății”.

Mai multe informații sunt disponibile în comunicarea de sănătate publică a EMA ([EMA's public health communication](#)).

## **Codeină cu ibuprofen: PRAC adaugă avertismente pentru leziuni renale și gastrointestinale grave**

PRAC a recomandat o modificare a *informațiilor despre medicament* pentru medicamentele combinate codeină cu ibuprofen pentru a include o avertizare cu privire la vătămări grave, inclusiv deces, în special atunci când sunt luate pe perioade prelungite în doze mai mari decât cele recomandate.

Comitetul a analizat mai multe cazuri de toxicități renale, gastrointestinale și metabolice care au fost raportate în asociere cu cazuri de abuz și dependență de codeină cu combinații de ibuprofen, dintre care unele au fost fatale.

PRAC a constatat că, atunci când este administrată la doze mai mari decât cele recomandate sau pentru o perioadă prelungită de timp, codeina cu ibuprofen poate provoca leziuni ale rinichilor, împiedicându-i să elimine în mod corespunzător acizii din sânge în urină (acidoză tubulară renală). Funcționarea defectuoasă a rinichilor poate provoca, de asemenea, niveluri foarte scăzute de potasiu în sânge (hipokaliemie), care, la rândul său, poate provoca simptome precum slăbiciune musculară și amețeală. Prin urmare, acidoza tubulară renală și hipokaliemia vor fi adăugate la *informațiile despre medicament* ca reacții adverse noi.

Întrucât medicamentele care conțin o combinație de codeină și ibuprofen sunt autorizate la nivel național, PRAC a convenit mesaje cheie pe care autoritățile naționale competente le pot folosi atunci când își elaborează comunicarea către profesioniștii din domeniul sănătății relevanți și pentru a informa pacienții cu privire la semnele de abuz și dependență, precum și despre riscurile de afecțiune severă. Pacienții trebuie sfătuiți să-și consulte medicul dacă doresc să utilizeze codeină cu ibuprofen mai mult decât este recomandat și/sau la doze mai mari decât cele recomandate.

Codeina cu ibuprofen este o combinație de două medicamente, un opioid (codeină) și un antiinflamator (ibuprofen), care sunt utilizate pentru a trata durerea. Utilizarea repetată a codeinei cu ibuprofen poate duce la dependență (adicție) și abuz din cauza componentei codeină.

PRAC a remarcat, de asemenea, că există medicamente care conțin codeină și ibuprofen care sunt disponibile fără prescripție medicală în UE. Întrucât majoritatea acestor cazuri au fost raportate în țările în care aceste medicamente se pot elibera fără prescripție medicală, PRAC a considerat că statutul de medicamente eliberate numai pe bază de rețetă ar fi cea mai eficientă măsură de minimizare a riscului pentru a atenua daunele asociate cu abuzul și dependența acestor produse.

Recomandările PRAC, împreună cu mesajele cheie pentru comunicare vor fi trimise autorităților naționale competente, care pot decide asupra necesității unei comunicări suplimentare la nivel național.

## **Noi informații de siguranță pentru profesioniștii din domeniul sănătății**

Ca parte a recomandărilor sale privind aspectele legate de siguranță adresate altor comitete EMA, PRAC a discutat despre *comunicările directe către profesioniștii din domeniul sănătății*

(DHPC) care conțin informații importante pentru medicamentele care conțin terlipresină și Imbruvica.

### **Terlipresină: noi recomandări pentru pacienții cu sindrom hepatorenal de tip 1**

Acest DHPC este destinat să informeze profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la un risc crescut de insuficiență respiratorie și sepsis sau șoc septic la pacienții cu sindrom hepatorenal de tip 1 (HRS de tip 1) cu medicamente care conțin terlipresină. Această recomandare a PRAC urmează reevaluării datelor disponibile, inclusiv rezultatele unui studiu clinic amplu.

### **Imbruvica (ibrutinib): noi măsuri de minimizare a riscului, inclusiv modificări ale dozei, din cauza riscului crescut de evenimente cardiace grave**

Acest DHPC își propune să informeze profesioniștii din domeniul sănătății despre un risc crescut de aritmii cardiace fatale și grave și insuficiență cardiacă la utilizarea ibrutinib.

Imbruvica este un medicament pentru tratarea cancerelor de sânge limfomul cu celule de manta, leucemia limfocitară cronică (LLC) și macroglobulinemia Waldenström (cunoscută și sub denumirea de limfom limfoplasmocitar).

Pacienții cu vârsta înaintată, statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  sau comorbiditățile cardiace pot prezenta un risc mai mare de evenimente cardiace, inclusiv evenimente cardiace letale subite.

PRAC recomandă efectuarea unei evaluări clinice a istoricului și funcției cardiace înainte de a începe un tratament cu ibrutinib. La pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiace, beneficiile și riscurile trebuie evaluate înainte de a începe tratamentul cu acest medicament și poate fi luat în considerare un tratament alternativ. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru semne de deteriorare a funcției cardiace și trebuie gestionați clinic.

Ibrutinib trebuie suspendat pentru orice debut sau agravare a insuficienței cardiace de gradul 2 sau aritmiilor cardiace de gradul 3. Tratamentul poate fi reluat conform noilor recomandări de modificare a dozei.

DHPC pentru Imbruvica va fi transmis Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) al EMA. În urma deciziei CHMP, DHPC va fi diseminat profesioniștilor din domeniul sănătății de către deținătorul autorizației de introducere pe piață, în conformitate cu un plan de comunicare agreat și publicat pe pagina „Comunicare directe cu profesioniștii din domeniul sănătății” și pe website-urile autorităților naționale din statele membre UE.

---

<sup>1</sup> 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