



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 de noviembre de 2022  
EMA/862470/2022

## Nuevas recomendaciones para los medicamentos que contienen terlipresina en el tratamiento del síndrome hepatorenal

El 29 de septiembre de 2022, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA recomendó nuevas medidas para reducir el riesgo de insuficiencia respiratoria (dificultades respiratorias graves que pueden poner en peligro la vida) y sepsis (cuando las bacterias y sus toxinas circulan en la sangre, provocando lesiones en los órganos) cuando se utilizan medicamentos que contienen terlipresina en personas con síndrome hepatorenal de tipo 1 (HRS de tipo 1) (problemas renales graves en personas con enfermedad hepática avanzada).

Las nuevas medidas incluyen añadir a la información sobre el producto una advertencia para evitar el uso de medicamentos que contienen terlipresina en pacientes con enfermedad hepática aguda crónica avanzada (enfermedad hepática que empeora repentinamente) o insuficiencia renal avanzada. Los pacientes con problemas respiratorios deben recibir tratamiento para tratar su enfermedad antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contienen terlipresina. Durante y después del tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia respiratoria e infección.

Además, los profesionales sanitarios pueden considerar la administración de medicamentos que contienen terlipresina en forma de perfusión intravenosa continua (goteo) como alternativa a la administración mediante inyección en bolo (inyección de la dosis completa en una sola inyección), ya que esto puede reducir el riesgo de efectos adversos graves.<sup>1</sup>

Las recomendaciones son consiguientes a la revisión de los datos disponibles realizada por el PRAC, incluidos los resultados de un ensayo clínico<sup>2</sup> en el que participaron pacientes con HRS de tipo 1, que indicó que los pacientes tratados con medicamentos que contienen terlipresina tenían más probabilidades de experimentar y morir por trastornos respiratorios en los 90 días siguientes a la primera dosis que los que recibieron placebo (un tratamiento ficticio).

Aunque la insuficiencia respiratoria es un efecto adverso conocido de los medicamentos que contienen terlipresina, la frecuencia de insuficiencia respiratoria observada en el estudio fue mayor (11 %) que la

---

<sup>1</sup> Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016;63(3):983-92. doi:10.1002/hep.28396

<sup>2</sup> Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2021;384(9):818-828. doi: 10.1056/NEJMoa2008290



descrita previamente en la información sobre el producto. Además, en el estudio se notificó sepsis en el 7 % de los pacientes del grupo de terlipresina, en comparación con ninguno en el grupo de placebo.

Los datos presentaban limitaciones, como por ejemplo diferencias en la forma en que se utilizaba la terlipresina en los ensayos clínicos en comparación con la práctica clínica. Tras considerar estas limitaciones junto con otros datos disponibles y consultar a un grupo de expertos integrado por profesionales sanitarios con experiencia en el campo del síndrome hepatorenal, el PRAC concluyó que eran necesarias nuevas medidas para garantizar que los beneficios de los medicamentos que contienen terlipresina sigan siendo mayores que los riesgos.

Las recomendaciones del PRAC se enviaron al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos (CMDh), que las respaldó y adoptó su dictamen el 10 de noviembre de 2022.

### **Información destinada a los pacientes**

- Se ha notificado un riesgo de insuficiencia respiratoria (dificultad respiratoria grave que puede poner en peligro la vida del paciente) superior al previamente conocido cuando se utilizan medicamentos que contienen terlipresina para el tratamiento del síndrome hepatorenal de tipo 1 (ERH de tipo 1) (problemas renales en personas con enfermedad hepática avanzada). Además, también se ha identificado un nuevo riesgo de sepsis (cuando las bacterias y sus toxinas circulan en la sangre y provocan daños en los órganos) cuando se utilizan medicamentos que contienen terlipresina para tratar esta enfermedad. Por consiguiente, la EMA recomienda varias medidas para reducir estos riesgos.
- Los medicamentos que contienen terlipresina, cuando se utilizan para el tratamiento de la ERH de tipo 1, deben evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada y en pacientes con enfermedad hepática aguda crónica avanzada, a menos que se considere absolutamente necesario.
- Los pacientes con problemas respiratorios deben recibir tratamiento para tratar su enfermedad antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contienen terlipresina.
- Se debe vigilar a los pacientes por si presentan insuficiencia respiratoria e infecciones antes y durante el tratamiento, y se les debe tratar según sea necesario.
- Otras medidas recomendadas son la administración del medicamento en forma de perfusión continua como alternativa a la inyección en bolo (inyección de una dosis completa en una sola inyección).
- Los pacientes que tengan alguna duda o preocupación deberán ponerse en contacto con su médico.

### **Información destinada a los profesionales sanitarios**

- Se ha notificado un riesgo de insuficiencia respiratoria superior al anteriormente conocido cuando se utilizan medicamentos que contienen terlipresina para el tratamiento del síndrome hepatorenal de tipo 1 (ERH de tipo 1). Además, se ha identificado un nuevo riesgo de sepsis con el uso de medicamentos que contienen terlipresina para el tratamiento de esta enfermedad.
- Los medicamentos que contienen terlipresina deben evitarse en pacientes con disfunción renal avanzada (creatinina sérica  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) y en pacientes con insuficiencia hepática aguda crónica de grado 3 o modelo para la puntuación de enfermedad hepática en fase terminal (MELD)  $\geq 39$  puntuación MELD, a menos que los beneficios superen los riesgos.

- Los pacientes en los que se manifieste un nuevo ciclo de dificultades respiratorias o un empeoramiento de la enfermedad respiratoria existente deben estabilizarse antes del tratamiento con medicamentos que contienen terlipresina y deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento. Si los pacientes presentan síntomas respiratorios, debe considerarse una reducción de la dosis de albúmina humana, si procede. Si los síntomas son graves o no se resuelven, se deben interrumpir los medicamentos que contienen terlipresina.
- Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de infección.
- Además, los profesionales sanitarios pueden considerar la administración de medicamentos que contienen terlipresina en forma de perfusión intravenosa continua como alternativa a la inyección en bolo, ya que la perfusión continua puede reducir el riesgo de acontecimientos adversos graves en comparación con la inyección en bolo.
- A su debido tiempo se enviará una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) que prescriban, dispensen o administren el medicamento. Este texto también se publicará en una [página específica](#) en el sitio web de la EMA.

---

### **Información adicional sobre el medicamento**

La terlipresina es un análogo de la vasopresina. Esto significa que actúa de forma similar a la hormona natural vasopresina para causar el estrechamiento de ciertos vasos sanguíneos del organismo, en particular los que irrigan los órganos abdominales. En los pacientes con HRS de tipo 1, el aumento de la presión arterial en el hígado debido a la insuficiencia hepática provoca el ensanchamiento de estos vasos sanguíneos, lo que da lugar a un suministro insuficiente de sangre a los riñones. Al estrechar los vasos sanguíneos que irrigan los órganos abdominales, la terlipresina ayuda a restaurar el flujo sanguíneo a los riñones, mejorando así la función renal.

Terlipressin se presenta en forma de solución y polvo para solución, ambos para uso intravenoso.

Los medicamentos que contienen terlipresina están disponibles en la mayoría de los Estados miembros de la UE y con diversas denominaciones, entre ellas Glypressin, Terlipressin Acetate y Variquel. Además de estar autorizados para el HRS de tipo 1, también están autorizados en varios Estados miembros de la UE para el tratamiento de la hemorragia por aumento del tamaño de las venas en el paso entre la boca y el estómago (esófago) y ciertas formas de hemorragia asociadas a una intervención quirúrgica.

### **Más información sobre el procedimiento**

La revisión de los medicamentos que contienen terlipresina se ha iniciado a petición de Dinamarca, de conformidad con el [artículo 31 de la Directiva 2001/83/EC](#).

La revisión fue realizada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), el comité responsable de evaluar los problemas de seguridad en los medicamentos de uso humano, el cual realizó una serie de recomendaciones. Dado que todos los medicamentos que contienen terlipresina están autorizados por procedimientos nacionales, las recomendaciones del PRAC se enviaron al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos (CMDh), que ha adoptado su dictamen. El CMDh es un órgano en el que están representados los Estados miembros de la UE, así como Islandia, Liechtenstein y Noruega. Es

responsable de garantizar unas normas de seguridad armonizadas para los medicamentos autorizados mediante procedimientos nacionales en la UE.

Dado que el dictamen del CMDh se adoptó por consenso, los Estados miembros lo aplicarán directamente.