



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 de novembro de 2022
EMA/862470/2022

Novas recomendações para os medicamentos que contêm terlipressina no tratamento da síndrome hepatorenal

Em 29 de setembro de 2022, o comitê de segurança da EMA (PRAC) recomendou novas medidas para reduzir o risco de insuficiência respiratória (dificuldades respiratórias graves que podem ser potencialmente fatais) e sépsis (circulação de bactérias/toxinas no sangue que levam a danos nos órgãos) associadas à utilização de medicamentos que contêm terlipressina em pessoas com síndrome hepatorenal de tipo 1 (HRS de tipo 1) (problemas renais graves em pessoas com doença hepática avançada).

As novas medidas incluem a adição de uma advertência à informação do medicamento para evitar a utilização de medicamentos que contêm terlipressina em doentes com doença hepática crônica avançada agudizada (doença do fígado que se agrava subitamente) ou insuficiência renal avançada. Os doentes com problemas respiratórios devem receber tratamento para tratar a sua doença antes de iniciarem a administração de terlipressina. Durante e após o tratamento, os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de insuficiência respiratória e infeção.

Além disso, os profissionais de saúde podem considerar a administração de medicamentos que contêm terlipressina através de perfusão contínua (administração gota a gota numa veia) como uma alternativa à administração por injeção em bólus (dose completa injetada de uma só vez), uma vez que tal pode reduzir o risco de efeitos secundários graves.¹

As recomendações resultam da revisão dos dados disponíveis do PRAC, incluindo os resultados de um ensaio clínico² que incluiu doentes com HRS de tipo 1, que sugeriu que os doentes tratados com medicamentos contendo terlipressina tinham uma maior probabilidade de sofrer e morrer de doenças respiratórias nos 90 dias após a primeira dose, quando comparados com os que receberam um placebo (tratamento simulado).

Embora a insuficiência respiratória seja um efeito secundário conhecido dos medicamentos que contêm terlipressina, a frequência da insuficiência respiratória observada no estudo foi mais elevada (11 %) do que anteriormente notificada na informação do medicamento. Além disso, o estudo relatou sépsis em 7 % dos doentes no braço da terlipressina, em comparação com a ausência de casos no grupo do placebo.

¹ 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

² 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



Existiam limitações aos dados, nomeadamente diferenças na forma como a terlipressina foi utilizada nos ensaios clínicos em comparação com a prática clínica. Tendo analisado estas limitações, juntamente com outros dados disponíveis, e após consulta de um grupo de peritos composto por profissionais de saúde com experiência na área da síndrome hepatorenal, o PRAC concluiu que são necessárias novas medidas para assegurar que os benefícios dos medicamentos contendo terlipressina continuam a superar os riscos.

As recomendações do PRAC foram enviadas ao Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado — medicamentos para uso humano (CMDh), que as aprovou e adotou a sua posição em 10 de novembro de 2022.

Informações para os doentes

- Foi relatado um risco de insuficiência respiratória (dificuldade respiratória grave que pode pôr a vida em risco) mais elevado do que o anteriormente conhecido quando se utilizam medicamentos contendo terlipressina para o tratamento da síndrome hepatorenal de tipo 1 (SHR-1) (problemas renais em pessoas com doença hepática avançada). Além disso, foi também identificado um novo risco de sépsis (circulação de bactérias/toxinas no sangue que levam a danos nos órgãos) quando a terlipressina é utilizada para o tratamento desta doença. Por conseguinte, a EMA recomenda várias medidas para reduzir estes riscos.
- Os medicamentos que contêm terlipressina, quando utilizados para o tratamento da SHR-1, devem ser evitados em doentes com insuficiência renal avançada e em doentes com doença hepática crónica avançada agudizada, a não ser que seja considerado absolutamente necessário.
- Os doentes com problemas respiratórios devem receber tratamento para controlar a sua doença antes de iniciar o tratamento com medicamentos que contêm terlipressina.
- Os doentes devem ser monitorizados para insuficiência respiratória e infeção antes e durante o tratamento, e devem ser tratados conforme necessário.
- Outras medidas recomendadas incluem administrar o medicamento por perfusão contínua em alternativa à injeção em bólus (dose completa injetada de uma só vez).
- Os doentes devem falar com o seu profissional de saúde sobre quaisquer questões ou preocupações que possam ter.

Informações para os profissionais de saúde

- Foi relatado um risco de insuficiência respiratória mais elevado do que o anteriormente conhecido quando se utilizam medicamentos contendo terlipressina no tratamento da síndrome hepatorenal de tipo 1 (SHR-1). Além disso, foi identificado um novo risco de sépsis com a utilização de medicamentos contendo terlipressina no tratamento desta doença.
- Os medicamentos que contêm terlipressina devem ser evitados em doentes com disfunção renal avançada (creatinina sérica $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) e em doentes com insuficiência hepática crónica agudizada de grau 3 e/ou modelo para a doença hepática em fase terminal (MELD), pontuação ≥ 39 MELD, a não ser que os benefícios superem os riscos.
- Os doentes que apresentem dificuldade respiratória *de novo* ou agravamento de doença respiratória existente, devem ser estabilizados antes do tratamento com medicamentos contendo terlipressina e acompanhados de perto durante o tratamento. Se os doentes desenvolverem sintomas respiratórios, deve ser considerada uma redução da dose de albumina humana, quando

aplicável. Se os sintomas forem intensos ou não se resolverem, o tratamento com medicamentos contendo terlipressina deve ser descontinuado.

- Os doentes devem ser monitorizados de perto para detetar sintomas de infeção.
- Além disso, os profissionais de saúde podem considerar a administração de medicamentos contendo terlipressina através de perfusão intravenosa contínua em alternativa à injeção em bólus, uma vez que a perfusão contínua pode reduzir o risco de acontecimentos adversos graves em comparação com a injeção em bólus.
- Será enviada oportunamente uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (DHPC) para os profissionais de saúde que prescrevem, dispensam ou administram o medicamento. A DHPC será igualmente publicada numa [página dedicada](#) no site da EMA.

Informações adicionais sobre o medicamento

A terlipressina é um análogo da vasopressina. Isto significa que atua de forma semelhante à hormona natural vasopressina para levar ao estreitamento de certos vasos sanguíneos no organismo, em particular os que irrigam os órgãos abdominais. Em doentes com HRS de tipo 1, o aumento da tensão arterial no fígado devido a insuficiência hepática leva ao alargamento destes vasos sanguíneos, resultando num fornecimento deficiente de sangue aos rins. Ao estreitar os vasos sanguíneos que irrigam os órgãos abdominais, a terlipressina ajuda a restabelecer o fluxo sanguíneo para os rins, melhorando, dessa forma, a função renal.

A terlipressina está disponível na forma de solução e de pó para solução, ambos para administração por via intravenosa.

Os medicamentos que contêm terlipressina estão disponíveis na maioria dos Estados-Membros da UE, com várias denominações, incluindo Glypressin, Acetato de terlipressina e Variquel. Além de estarem autorizados para a HRS de tipo 1, estão também autorizados em vários Estados-Membros da UE para o tratamento de hemorragias das veias alargadas na passagem entre a boca e o estômago (o esófago) e certas formas de hemorragia associadas a cirurgia.

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão dos medicamentos que contêm terlipressina foi iniciada a pedido da Dinamarca, nos termos do [artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE](#).

A revisão foi realizada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações. Na medida em que os medicamentos que contêm terlipressina estão todos autorizados a nível nacional, as recomendações do PRAC foram remetidas para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado — medicamentos para uso humano (CMDh), o qual adotou a sua posição. O CMDh é um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, bem como da Islândia, do Listenstaine e da Noruega. É responsável por garantir a harmonização das normas de segurança para os medicamentos autorizados através de procedimentos nacionais em toda a UE.

Uma vez que foi adotada por consenso, a posição do CMDh será diretamente implementada pelos Estados-Membros.