

Circular Informativa

N.º 116/CD/550.20.001

Data: 30/09/2022

Assunto: **Medicamentos contendo Terlipressina¹ – novas recomendações no tratamento da síndrome hepatorenal**

Para: Divulgação geral

Contacto: Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Tel. 21 798 7373; Fax: 21 111 7552; E-mail: cimi@infarmed.pt; Linha do Medicamento: 800 222 444

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a implementação de novas medidas com o intuito de reduzir o risco de insuficiência respiratória e sépsis associado à utilização de medicamentos contendo terlipressina, em pessoas com síndrome hepatorenal de tipo 1 (SHR-1).

Estas novas medidas incluem adicionar, ao Resumo das Características do Medicamento / Folheto Informativo dos medicamentos contendo terlipressina, uma advertência para evitar a utilização destes medicamentos em doentes com doença hepática crónica avançada agudizada ou com insuficiência renal avançada. Os doentes com problemas respiratórios devem receber tratamento para controlar a sua patologia, 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 sintomas de infeção.

Os profissionais de saúde podem considerar a administração de medicamentos contendo terlipressina através de perfusão contínua em alternativa à administração por injeção em bólus, dado que pode reduzir o risco de efeitos indesejáveis graves².

¹Glypressine, Terlipressina AltanMG, Terlipressina Ever PharmaMG e VariquelMG

² Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, Stanco M, Rosi S, Sticca A, Cillo U, Angeli P. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):983-92

Estas novas recomendações resultam da conclusão de uma avaliação de segurança efetuada pelo PRAC dos dados disponíveis, incluindo os resultados de um ensaio clínico³ envolvendo doentes com SHR-1, que sugeriu que os doentes que foram tratados com medicamentos contendo terlipressina tinham maior probabilidade de sofrer e morrer de perturbações respiratórias, nos 90 dias após a primeira dose, quando comparados com os que receberam placebo.

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

Existem limitações nos dados avaliados, nomeadamente diferenças na forma como a terlipressina foi utilizada nos ensaios clínicos em comparação com a prática clínica. Tendo em consideração 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. Assim, a EMA recomenda a adoção de diversas medidas para reduzir estes riscos.

Informação para os doentes

- Foi relatado um risco de insuficiência respiratória (dificuldade respiratória grave que pode por a vida em risco) mais elevado do que o anteriormente conhecido quando se utilizam medicamentos contendo terlipressina para o tratamento da síndrome hepatorenal 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.
- Os medicamentos contendo terlipressina, quando utilizados para o tratamento do SHR-1, devem ser evitados em doentes com insuficiência renal avançada e

³ 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

em doentes com doença hepática crónica avançada agudizada (doença hepática que se agravou subitamente), 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 contendo terlipressina.
- Os doentes devem ser monitorizados para a 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.

Informação para os profissionais de saúde

- Foi relatado um risco de insuficiência respiratória mais elevado do que anteriormente conhecido quando se utilizam medicamentos contendo terlipressina para o 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 para o SHR-1.
- Os medicamentos contendo 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, como opção, 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.

Os profissionais de saúde (que prescrevem, dispensam ou administram estes medicamentos) irão receber, oportunamente, uma comunicação (DHPC) resumindo a recomendação da EMA. A DHPC estará também disponível no site do Infarmed (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>).

O Vice-Presidente do Conselho Diretivo

(Carlos Lima Alves)