

Anexo I
Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Ever Valinject GmbH	Terlipressinacetat Ever Pharma	Acetato de terlipressina 1 mg/5ml	Solução injetável	Via intravenosa
Áustria	Ferring Arzneimittel Ges.M.B.H.	Glycylpressin	Acetato de terlipressina 1 mg	Pó e solvente para solução injetável	Via intravenosa
Áustria	Ferring Arzneimittel Ges.M.B.H.	Glycylpressin	Terlipressina 0,1 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Bélgica	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	Acetato de terlipressina 0,2 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Bulgária	Ever Valinject GmbH	Терлипресин Ацетат Ever Pharma	Acetato de terlipressina 2 mg/10 ml	Solução injetável	Via intravenosa
República Checa	Ever Valinject GmbH	Terlipresin Acetát Ever Pharma	Acetato de terlipressina 1 mg/5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Dinamarca	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	Acetato de terlipressina 0,2 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
França	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	Acetato de terlipressina 0,2 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
França	Altan Pharma Ltd	Terlipressine Altan	Acetato de terlipressina 1 mg/8,5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
França	Ever Valinject GmbH	Acetate De Terlipressine Ever Pharma	Acetato de terlipressina 0,2 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa

França	Ferring S.A.S.	Glypressine	Acetato de terlipressina 1 mg	Pó e solvente para solução injetável	Via intravenosa
França	Ferring S.A.S.	Glypressine	Acetato de terlipressina 1 mg	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	Acetato de terlipressina 0,2 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Ever Valinject GmbH	Terlipressinacetat Ever Pharma	Acetato de terlipressina 1 mg/5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Ferring GmbH	Glycylpressin	Acetato de terlipressina 0,2 mg/ml	Pó e solvente para solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	Ferring GmbH	Glycylpressin	Terlipressina 0,1 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Alemanha	AraMed GmbH	Terlipressin Adoh	Acetato de terlipressina 0,12 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Irlanda	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	Acetato de terlipressina 0,2 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Irlanda	Ever Valinject GmbH	Terlipressin Acetate Ever Pharma	Acetato de terlipressina 2 mg/10 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Irlanda	Ferring Ireland Ltd.	Glypressin	Acetato de terlipressina 1 mg	Pó e solvente para solução injetável	Via intravenosa
Irlanda	Ferring Ireland Ltd.	Glypressin	Acetato de terlipressina 0,12 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Itália	Dr. Reddy's S.R.L.	Terlipressina Dr. Reddy's	Acetato de terlipressina 1 mg/8,5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Itália	Ever Valinject GmbH	Terlipressina Acetato Ever Pharma	Acetato de terlipressina 1 mg/5ml	Solução injetável	Via intravenosa

Itália	Ferring S.P.A.	Glipressina	Terlipressina 0,85 mg	Solução injetável	Via intravenosa
Países Baixos	Adoh B.V.	Terlipressine Adoh	Acetato de terlipressina 1 mg	Solução injetável	Injeção intravenosa
Países Baixos	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	Acetato de terlipressina 0,2 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Países Baixos	Altan Pharma Ltd	Terlipressine Altan	Acetato de terlipressina 1 mg/8,5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Países Baixos	Ferring B.V.	Glypressin	Acetato de terlipressina 0,99 mg/8,5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Polónia	Altan Pharma Ltd	Terlipressin Acetate Altan Pharma	Acetato de terlipressina 1 mg/8,5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Polónia	Ever Valinject GmbH	Terlipressini Acetas Ever Pharma	Acetato de terlipressina 1 mg/5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Portugal	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	Acetato de terlipressina 1 mg/5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Portugal	Ever Valinject GmbH	Terlipressina Ever Pharma	Acetato de terlipressina 1 mg/5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Portugal	Ever Valinject GmbH	Terlipressina Ever Pharma	Acetato de terlipressina 2 mg/10 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Portugal	Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.	Glypressine	Terlipressina 1 mg	Pó e solvente para solução injetável	Via intravenosa

Portugal	Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.	Glypressine	Acetato de terlipressina 0,12 mg/8,5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Portugal	G.E.S. Genéricos Españoles Laboratorio, S.A.	Terlipressina G.E.S.	Acetato de terlipressina 0,12 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Roménia	Ever Valinject GmbH	Acetat De Terlipresină Ever Pharma	Acetato de terlipressina 1 mg/5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Roménia	Ferring GmbH	Glypressin	Acetato de terlipressina 1 mg	Pó e solvente para solução injetável	Via intravenosa
Roménia	Ferring GmbH	Glypressin	Acetato de terlipressina 0,12 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Eslováquia	Ever Valinject GmbH	Terlipresín Ever Pharma	Acetato de terlipressina 1 mg/5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Espanha	Altan Pharma Ltd	Terlipresina Altan Pharma	Acetato de terlipressina 1 mg/8,5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Espanha	Altan Pharmaceuticals S.A.	Terlipresina Altan	Acetato de terlipressina 1 mg/8,5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Espanha	Ever Valinject GmbH	Terlipresina Acetato Ever Pharma	Acetato de terlipressina 1 mg/5 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Espanha	Ever Valinject GmbH	Terlipresina Acetato Ever Pharma	Acetato de terlipressina 2 mg/10 ml	Solução injetável	Via intravenosa
Espanha	Ferring S.A.U.	Glypressin	Acetato de terlipressina 0,2 mg/ml	Pó e solvente para solução injetável	Via intravenosa

Espanha	Ferring S.A.U.	Glypressin	Acetato de terlipressina 1 mg	Solução injetável	Via intravenosa
Suécia	Alliance Pharma (Ireland) Limited	Variquel	Acetato de terlipressina 0,2 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Alliance Pharmaceuticals Ltd	Variquel	Acetato de terlipressina 0,2 mg/ml	Solução injetável	Injeção intravenosa

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Foram identificados novos dados de segurança do ensaio CONFIRM (Wong et al, 2021) no último procedimento de avaliação única do relatório periódico de segurança (PSUSA) para os medicamentos que contêm terlipressina (PSUSA/00002905/202104), concluída em dezembro de 2021 pelo PRAC. Neste ensaio, apesar de um efeito significativamente aumentado na reversão do SHR de tipo 1 no grupo da terlipressina (parâmetro de avaliação final primário de eficácia), não foi observado nenhum benefício na sobrevivência ao dia 90 em comparação com o grupo do placebo. Ao dia 90, tinha ocorrido morte em 101 doentes (51 %) no grupo da terlipressina e em 45 doentes (45 %) no grupo do placebo. Das mortes notificadas no período de 90 dias, 11 % dos doentes no grupo da terlipressina morreram devido a doenças respiratórias, em comparação com 2 % dos doentes no grupo do placebo. Além disso, as incidências de insuficiência respiratória e insuficiência respiratória aguda foram mais elevadas no grupo da terlipressina do que no grupo do placebo (10 % vs 3 % para a insuficiência respiratória e 4 % vs 2 % para a insuficiência respiratória aguda). Observou-se igualmente um desequilíbrio nos acontecimentos adversos graves (AAG) de sépsis/choque séptico (7 % vs 0 %).

A análise *post hoc* do ensaio CONFIRM mostrou resultados agravados no braço da terlipressina em comparação com o do placebo no subgrupo de doentes com níveis basais de creatinina sérica superiores a 5 mg/dl. Por estas razões, justificava-se uma investigação adicional dos grupos de doentes e dos fatores de risco associados a um risco aumentado de insuficiência respiratória e morte.

A administração de albumina em concomitância com terlipressina é recomendada para induzir e manter a normovolemia em doentes cirróticos com lesão renal aguda (LRA) inicial em estadio >1a, de acordo com a norma orientadora da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) para o tratamento de doentes com cirrose descompensada (EASL, 2018). Por conseguinte, a albumina foi utilizada como tratamento padrão no ensaio CONFIRM em ambos os braços do estudo. A partir dos resultados do ensaio CONFIRM, levantou-se a hipótese de que a elevada incidência observada de disfunção respiratória poderia dever-se a uma potencial interação farmacodinâmica entre a albumina e a terlipressina. Impunha-se, portanto, uma investigação mais aprofundada relação benefício-risco do uso combinado de albumina e terlipressina.

A informação do medicamento da UE recomenda a administração em bólus de terlipressina, tendo este tipo de administração sido também utilizado no ensaio CONFIRM. Um estudo de Cavallin et al. (2016) sugeriu que a perfusão contínua de terlipressina está associada a um perfil de segurança mais favorável do que a administração em bólus, evitando concentrações plasmáticas máximas elevadas de terlipressina e possibilitando, desse modo, uma possível redução de acontecimentos adversos graves, incluindo hipervolemia e insuficiência respiratória. Justificava-se uma investigação adicional dos dados para clarificar se a relação benefício-risco da terlipressina na indicação de SHR poderia ser melhorada mediante uma atualização da posologia recomendada.

No contexto da PSUSA acima referida, o PRAC considerou que era necessária uma revisão exaustiva, por meio do procedimento adequado, para avaliar a relação benefício-risco da terlipressina na SHR.

Em 22 de dezembro de 2021, à luz das preocupações acima referidas, a Agência Dinamarquesa de Medicamentos deu início a um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE em resultado dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das referidas preocupações na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm terlipressina e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas. O âmbito deste procedimento circunscreveu-se à indicação na SHR de tipo 1.

O PRAC adotou uma recomendação em 29 de setembro de 2022, que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O benefício da terlipressina no tratamento da SHR de tipo 1 é considerado estabelecido com base em evidências de ensaios clínicos e meta-análises que mostram um efeito consistente da terlipressina na reversão do SHR de tipo 1 em comparação com o placebo e a associação midodrina/octreotida. Os novos dados do ensaio CONFIRM corroboraram a eficácia estabelecida da terlipressina no tratamento da SHR de tipo 1 quanto ao resultado da reversão da SHR de tipo 1. Além disso, foram identificadas outras meta-análises com resultados de eficácia semelhantes a favor da terlipressina. No entanto, os dados agrupados dos estudos de Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE e CONFIRM) não indicaram diferenças estatísticas na sobrevivência entre a terlipressina e o placebo em nenhum ponto temporal até 90 dias. Por conseguinte, na meta-análise única em que se inclui o CONFIRM não se encontrou qualquer diferença na sobrevivência entre a terlipressina e o placebo. O PRAC considerou que este achado é uma preocupação, uma vez que o resultado mais relevante para os doentes com SHR de tipo 1 é prolongar a janela de oportunidade de receber um transplante de fígado através de um aumento da sobrevivência. No entanto, existe um certo nível de incerteza relativamente ao resultado de sobrevivência, uma vez que os resultados diferem entre os dados (ensaios e meta-análises) revistos em razão da heterogeneidade dos estudos e dependendo dos critérios de seleção específicos aplicados nas meta-análises. Alguns dos ensaios com distribuição aleatória controlados (EAC) de menores dimensões realizados indicam efetivamente um benefício na sobrevivência não significativo a favor da terlipressina, enquanto os EAC de maiores dimensões não o indicam. Portanto, quando combinado e ponderado de acordo com a dimensão do estudo, o benefício a nível da sobrevivência parece desaparecer.

Na avaliação dos fatores de risco para uma resposta reduzida ou inexistente ao tratamento com terlipressina, observou-se que o efeito proporcional da terlipressina na reversão da SHR parecia reduzir-se quando utilizada para tratar doentes com creatinina sérica basal superior a 5 mg/dl. Além disso, nos dados agrupados dos estudos OT-0401, REVERSE e CONFIRM, os doentes com valores basais de creatinina sérica basal superiores a 5 mg/dl tratados com terlipressina apresentaram um risco de morte 2 vezes superior aos que receberam o placebo, após 14 dias. Em valores absolutos, trata-se de uma diferença de 27,2 % na mortalidade a favor do tratamento com o placebo, pelo que os doentes com disfunção renal avançada e níveis de creatinina superiores a 5 mg/dl não beneficiaram do tratamento com terlipressina no estudo. O PRAC debateu a capacidade prognóstica do limiar (creatinina sérica acima de 5 mg/dl) para prever um resultado desfavorável em doentes individuais e considerou que os doentes com SHR de tipo 1 tratados com terlipressina são complexos e que, muito provavelmente, o seu prognóstico poderá depender também de muitos outros fatores prognósticos importantes, incluindo, por exemplo, a idade, a causa da cirrose (p. ex., alcoólica ou não alcoólica), e das comorbidades. Do mesmo modo, a partir da análise *post hoc* do ensaio CONFIRM de Wong et al (2022), observou-se uma redução da eficácia e um aumento da mortalidade em doentes com doença hepática muito avançada definida como ACLF de grau 3. O PRAC observou que estas análises *post hoc* devem ser interpretadas com precaução. Além disso, observou que as decisões de tratamento para casos individuais de SHR de tipo 1 devem ser deixadas ao critério do clínico, uma vez que estes doentes estão a ser tratados de acordo com as suas circunstâncias individuais num ambiente especializado avançado. Isto foi corroborado pelos peritos consultados pelo PRAC durante o procedimento. Em linha com as observações e o debate, o PRAC considerou que os dados revistos levantam preocupações sobre o benefício e o risco do tratamento com terlipressina em grupos específicos de doentes, pelo que considerou que deve ser incluída na informação do medicamento a advertência de que o tratamento com terlipressina deve ser evitado em doentes com níveis basais de creatinina sérica superiores a 5 mg/dl e/ou com ACLF de grau 3 (secções 4.2 e 4.4 do RCM e secções correspondentes do FI).

Os dados de segurança avaliados revelaram que a mortalidade até ao dia 90 foi maior no grupo da terlipressina do que no grupo do placebo no ensaio CONFIRM. Foram notificados AA fatais associados a insuficiência respiratória, sépsis e choque séptico numa percentagem mais elevada de indivíduos no braço da terlipressina no estudo CONFIRM; as análises dos dados agrupados do estudo revelaram achados semelhantes. Os AA respiratórios mais frequentemente notificados no braço da terlipressina foram insuficiência respiratória, dispneia, edema pulmonar e derrame pleural, tendo estes acontecimentos sido notificados com uma incidência mais elevada no braço da terlipressina do que no braço do placebo. Com base na revisão dos dados agrupados dos 3 ensaios, o PRAC observou que a incidência de insuficiência respiratória e de AA relacionados no braço de terlipressina foi acentuadamente superior à incidência estimada de acordo com a atual secção 4.8 do RCM, onde, por exemplo, a insuficiência respiratória figura como «pouco frequente». Por conseguinte, o PRAC considerou que as frequências das reações adversas «insuficiência respiratória», «edema pulmonar», «insuficiência respiratória», «dispneia» devem ser atualizadas na informação do medicamento. Foi debatida a monitorização da ocorrência destas reações. Os peritos concordaram que é necessária uma advertência sobre a monitorização da hipervolemia de acordo com os protocolos dos centros de tratamento que adaptam o tratamento com albumina e diuréticos em conformidade, embora não tenha sido possível identificar um protocolo ou uma ferramenta claramente definidos. A informação do medicamento deve incluir um texto que explique aos prescritores e aos doentes os requisitos de monitorização regular a considerar durante o tratamento (pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigénio, níveis séricos de sódio e potássio, bem como balanço hídrico) e os cuidados específicos necessários no tratamento de doentes com doença cardiovascular ou pulmonar. Além disso, devem ser adicionadas instruções para não iniciar o tratamento com terlipressina em doentes com uma nova manifestação de dificuldades respiratórias ou agravamento de doença respiratória e para descontinuar o tratamento se os sintomas de insuficiência respiratória forem graves ou não se resolverem (secção 4.4 do RCM e respetiva(s) secção(ões) do FI).

Foram também avaliados os fatores de risco para o desenvolvimento de acontecimentos respiratórios. De acordo com uma análise *post hoc* de subgrupos do ensaio CONFIRM, o grupo de doentes com redução grave da função hepática, em particular doentes com ACLF de grau 3 e pontuação MELD ≥ 39 , apresentou a maior diferença de risco para o desenvolvimento de insuficiência respiratória e AAG relacionados com hipervolemia quando tratados com terlipressina em comparação com o placebo. O mecanismo entre a função hepática gravemente reduzida e o aumento da sensibilidade às perturbações respiratórias induzidas pela terlipressina não é atualmente claro, e na associação poderão intervir outros fatores de confundimento. O PRAC observou que se trata de uma análise *post hoc* que deve ser interpretada com precaução. Além disso, e à semelhança das conclusões relativas ao benefício reduzido nestes subgrupos de doentes, observou-se que as decisões de tratamento para casos individuais de SHR de tipo 1 devem ser deixadas ao critério do clínico, uma vez que estes doentes estão a ser tratados de acordo com as suas circunstâncias individuais num ambiente especializado avançado. Isto foi corroborado pelos peritos consultados pelo PRAC durante o procedimento. Em linha com as observações e o debate, o PRAC considerou que os dados revistos suscitam preocupações sobre o risco associado ao tratamento com terlipressina em grupos específicos de doentes com SHR de tipo 1 e, por conseguinte, concluiu que seria útil incluir uma advertência na informação do medicamento relativamente à associação entre a ACLF de grau 3 e/ou a pontuação MELD ≥ 39 e o desenvolvimento de insuficiência respiratória e o conseqüente aumento da mortalidade (secção 4.4 do RCM e respetiva(s) secção(ões) do FI).

Foi também debatido o papel modificador da albumina na associação terlipressina-insuficiência respiratória. Presume-se que os doentes com níveis elevados de albumina sérica têm um maior risco de insuficiência respiratória quando tratados com terlipressina. No ensaio CONFIRM utilizaram-se previamente doses de albumina maiores do que as recomendadas nas diretivas da EASL e as indicadas pelos especialistas consultados na revisão, o que pode ter contribuído para os achados de segurança

acima mencionados. O PRAC considerou que, tendo em conta as diferenças nas práticas entre os EUA e a notificadas, uma vez que a albumina faz parte dos cuidados-padrão e a eficácia da terlipressina depende da perfusão de albumina, não é considerada necessária qualquer medida relativamente ao uso concomitante de albumina. É importante, contudo, reforçar a informação do medicamento para os medicamentos que contêm terlipressina para recomendar precaução quando a terlipressina é administrada em conjunto com albumina humana e ponderar a redução da dose de albumina humana em caso de sinais ou sintomas de insuficiência respiratória ou hipervolemia (secção 4.4 do RCM e respetivas secções do FI).

Com base no desequilíbrio de casos de sépsis/choque séptico entre o braço da terlipressina e o braço do placebo em todos os 3 ensaios, no facto de a diferença de risco (DR) de 7 % (IC de 95 % = 3,5, 10,5) no ensaio CONFIRM ser estatisticamente significativa e de a sépsis/choque séptico ser um acontecimento grave e uma potencial complicação fatal para estes doentes (60 % dos doentes com sépsis no ensaio CONFIRM morreram devido ao acontecimento), o PRAC considerou que a sépsis/choque séptico constitui um risco importante identificado da terlipressina que deve ser incluído como reação adversa na informação do medicamento, juntamente com uma advertência aos prescritores e doentes relativamente a estes acontecimentos. Além disso, a informação do medicamento deve incluir instruções para a monitorização diária de qualquer sintoma indicativo de infeção (secções 4.4 e 4.8 do RCM e respetivas secções de FI).

Foram tidos em conta os dados sobre o método alternativo de administração por perfusão intravenosa (IV) contínua. Os titulares das AIM forneceram informações de vários estudos¹ publicados na literatura que investigaram o efeito da perfusão IV contínua de terlipressina na SHR de tipo 1 em vários contextos. O PRAC observou que os dados sobre a segurança e a eficácia da perfusão contínua são limitados, especialmente em estudos que compararam a perfusão contínua com a injeção em bólus. Ainda assim, com base nos estudos revistos da literatura e, especificamente, no maior estudo identificado (Cavallin, 2016), a perfusão intravenosa contínua de terlipressina mostra uma resposta ao tratamento comparável à do bólus intravenoso de terlipressina e taxas mais baixas de acontecimentos adversos. Durante os estudos clínicos, a dose inicial foi de 2 mg/dia. Caso não se observasse nenhuma resposta ao tratamento, a dose podia ser aumentada até um máximo de 12 mg/dia. Com estas dosagens, a taxa de acontecimentos adversos associados ao tratamento continuou baixa. Além disso, a concentração global de terlipressina no sangue foi inferior após perfusão intravenosa em comparação com o bólus. O PRAC observou que os resultados positivos dos estudos levaram à inclusão da perfusão contínua nas diretivas de tratamento clínico (EASL, 2018) e na prática clínica. Note-se que estes resultados também são corroborados pela experiência clínica comunicada pelo grupo de peritos *ad hoc*. Os membros do grupo de peritos *ad hoc* descreveram que a sua experiência clínica corrobora as atuais recomendações posológicas da perfusão IV contínua nas diretivas de tratamento clínico (EASL 2018), bem como as duas atualizações existentes de RCM nacionais relativas à perfusão contínua como alternativa à perfusão em bólus já introduzidas em Itália e na Áustria.

Globalmente, apesar das limitações das evidências, tal como descrito, o PRAC considerou que a perfusão intravenosa contínua de terlipressina melhora o perfil de segurança global numa medida que é clinicamente significativa, sem afetar a eficácia; a dose diária mais baixa de terlipressina e as concentrações plasmáticas mais estáveis associadas à perfusão contínua podem melhorar o perfil de segurança, sem deixar de atingir taxas de resposta semelhantes. O PRAC considerou que a redução observada dos AA graves gerais relacionados com o tratamento (tal como predefinida por Cavallin, 2016) para a perfusão contínua poderia ser extrapolada especificamente para os AAG de doenças respiratórias e a sépsis avaliados na revisão da segurança. No entanto, permanece a incerteza sobre se este método de administração pode reduzir o risco de insuficiência respiratória e sépsis em comparação com a injeção em bólus. À luz dos dados avaliados, o PRAC é da opinião que a informação

¹ Halimi, 2002; Angeli, 2006; Angeli, 2008; Gerbes, 2009; Cavallin, 2015; Cavallin, 2016; Arora, 2020; Kulkarni, 2022.

do medicamento deve ser atualizada para recomendar a perfusão contínua como alternativa à administração em bólus. Além disso, são necessárias recomendações posológicas claras na secção 4.2 do RCM para evitar erros de medicação.

Foi também acordada uma comunicação direta com os profissionais de saúde, juntamente com um plano de comunicação, para informar os profissionais de saúde relevantes sobre as novas recomendações e as medidas de minimização do risco, conforme descrito acima.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm terlipressina indicados para o tratamento de SHR de tipo 1 permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante da avaliação dos dados relacionados com a farmacovigilância dos medicamentos que contêm terlipressina indicados no tratamento da SHR de tipo 1.
- O PRAC considerou a totalidade dos dados, incluindo os dados clínicos do ensaio CONFIRM, os dados agrupados de 3 ensaios (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) e os dados apresentados pelo(s) titular(es) da AIM por escrito. O PRAC também teve em consideração o resultado da consulta com um grupo de peritos *ad hoc*.
- O PRAC concluiu, com base nos dados de eficácia disponíveis (incluindo os dados disponíveis após a autorização de introdução no mercado inicial), que a evidência não levanta dúvidas sérias sobre a eficácia estabelecida no resultado de reversão da SHR de tipo 1, enquanto o benefício a nível da sobrevivência permanece incerto.
- O PRAC concluiu igualmente que o uso de medicamentos que contêm terlipressina para o tratamento da SHR de tipo 1 está associado a um risco aumentado de insuficiência respiratória e a um risco de septicemia/choque séptico. O PRAC observou o potencial efeito aditivo do uso concomitante de albumina e terlipressina, uma vez que a própria albumina está associada a um risco de hipervolemia e de insuficiência respiratória, e que, em geral, foram utilizadas no CONFIRM doses de albumina mais elevadas do que as recomendadas nas orientações clínicas da UE.
- O PRAC recomendou a atualização da informação do medicamento para ter em conta o conhecimento clínico atual sobre a segurança da terlipressina quando utilizada no tratamento da SHR de tipo 1, com a inclusão de advertências e precauções sobre insuficiência respiratória e sépsis/choque séptico. O PRAC recomendou a inclusão, na informação do medicamento, de uma advertência de precaução do uso da albumina quando administrada em conjunto com terlipressina.
- O PRAC considerou que os dados revistos suscitam preocupações sobre o benefício e o risco do tratamento com terlipressina em grupos específicos de doentes, nomeadamente em doentes com disfunção renal avançada (definida como creatinina sérica basal acima de 442µmol/l (5,0 mg/dl)) e doença hepática grave (definida como pontuação ACLF de grau 3 e/ou MELD ≥ 39), uma vez que o uso de terlipressina nestes grupos de doentes está associado a um risco aumentado de mortalidade, redução da eficácia e aumento do risco de acontecimentos adversos, incluindo insuficiência respiratória (especificamente para doentes com pontuação

ACLF de grau 3 e/ou MELD \geq 39). Por conseguinte, o PRAC concluiu que a informação do medicamento deve ser atualizada para indicar que o uso de terlipressina no tratamento da SHR de tipo 1 em doentes com creatinina sérica basal superior a 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) ou pontuação ACLF de grau 3 e/ou MELD \geq 39 deve ser evitado, a menos que os profissionais de saúde considerem que os benefícios do tratamento com terlipressina são superiores aos riscos no doente individual.

- O PRAC teve em consideração evidências adicionais sobre a administração de terlipressina por perfusão IV contínua em alternativa ao método de administração aprovado (injeção em bólus). Globalmente, o PRAC observou que a evidência disponível, embora limitada, é indicativa de que a perfusão contínua melhora o perfil de segurança global da terlipressina numa medida que é clinicamente significativa, mantendo a eficácia. Por conseguinte, como medida de minimização do risco, o PRAC recomendou a inclusão da perfusão intravenosa contínua à informação do medicamento como método de administração alternativo.
- O PRAC também acordou a divulgação de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde, juntamente com um plano de comunicação, para chamar a atenção para as novas informações e advertências sobre os riscos identificados aditados à informação do medicamento.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm terlipressina indicados no tratamento da SHR de tipo 1 permanece favorável, sob reserva da introdução das alterações acordadas na informação do medicamento.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm terlipressina indicados no tratamento da SHR de tipo 1.

Parecer do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Conclusão geral

O CMDh, por conseguinte, considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm terlipressina indicados no tratamento de SHR de tipo 1 permanece favorável, sob reserva de introdução das alterações acima referidas na informação do medicamento.

Por conseguinte, o CMDh recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm terlipressina indicados no tratamento da SHR de tipo 1.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo são o resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento pode ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado Membro de Referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

Alterações às secções relevantes da informação do Medicamento

Para todos os medicamentos do Anexo I, a informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou exclusão do texto, conforme apropriado) para refletir a redação acordada conforme indicado abaixo:

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

4.2 Posologia e modo de administração

[O texto seguinte deve ser adicionado]

Modo de administração

Como alternativa à injeção em bólus, a terlipressina pode ser administrada em perfusão intravenosa (IV) contínua com uma dose inicial de 2 mg de acetato de terlipressina/24 horas e aumentada para um máximo de 12 mg de acetato de terlipressina/24 horas. A administração de terlipressina em perfusão IV contínua pode estar associada a taxas mais baixas de efeitos adversos graves do que a administração por bólus IV (ver secção 5.1).

Populações especiais

Síndrome hepatorenal tipo 1

Compromisso renal

A terlipressina deve ser evitada em doentes com disfunção renal avançada, ou seja, creatinina sérica basal $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), a menos que o benefício seja considerado superior aos riscos (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

A terlipressina deve ser evitada em doentes com doença hepática grave definida como Surto Agudo de Insuficiência Hepática Crónica de grau 3 e/ou como Modelo para pontuação de Doença Hepática em Estágio Final (MELD) ≥ 39 , a menos que o benefício seja considerado superior ao riscos (ver secção 4.4).

Modo de Administração

Síndrome hepatorenal Tipo 1: (...) ou perfusão IV

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[O texto seguinte deve ser refletido nesta secção]

Monitorização durante o tratamento

Durante o tratamento, é necessária a monitorização regular da pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigénio, níveis séricos de sódio e potássio, bem como o equilíbrio de fluidos. É necessário ter um cuidado especial na gestão de doentes com doença cardiovascular ou pulmonar, uma vez que a terlipressina pode induzir isquémia e congestão vascular pulmonar.

Síndrome hepatorenal tipo 1

Compromisso renal

A terlipressina deve ser evitada em doentes com disfunção renal avançada, ou seja, creatinina sérica basal $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), quando tratados com terlipressina para síndrome hepatorenal tipo 1, a menos que o benefício seja considerado superior aos riscos. A redução da eficácia na reversão da síndrome hepatorenal, o aumento do risco de efeitos adversos e o aumento da mortalidade foram observados neste grupo de doentes em ensaios clínicos (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A terlipressina deve ser evitada em doentes com doença hepática grave definida como Surto Agudo de Insuficiência Hepática Crónica de grau 3 e/ou como Modelo para pontuação de Doença Hepática em Estágio Final (MELD) ≥ 39 , quando tratados com terlipressina para síndrome hepatorenal tipo 1, a menos que o benefício seja considerado superior aos riscos. A redução da eficácia na reversão da síndrome hepatorenal, o aumento do risco de insuficiência respiratória e o aumento da mortalidade foram observados neste grupo de doentes em ensaios clínicos (ver secção 4.2).

Eventos respiratórios

Casos fatais de insuficiência respiratória, incluindo insuficiência respiratória devido à sobrecarga de fluídos, foram reportados em doentes tratados com terlipressina para síndrome hepatorenal tipo 1.

Doentes com um novo início de dificuldades respiratórias ou agravamento da doença respiratória devem ser estabilizados antes de receber a primeira dose de terlipressina.

É recomendável ter precaução quando a terlipressina é administrada juntamente com a albumina humana como parte do tratamento padrão para a síndrome hepatorenal tipo 1. Em caso de sinais ou sintomas de insuficiência respiratória ou sobrecarga de fluídos, deve ser considerada a redução da dose de albumina humana. Se os sintomas respiratórios forem graves ou não desaparecerem, o tratamento com terlipressina deve ser descontinuado.

Sépsis/choque séptico

Casos de sépsis/choque séptico, incluindo casos fatais, foram reportados em doentes tratados com terlipressina para síndrome hepatorenal tipo 1. Os doentes devem ser monitorizados diariamente para quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de infecção.

4.8 Efeitos indesejáveis

[O texto seguinte deve ser refletido nesta secção]

Existem reações adversas que aparecem duas vezes na tabela, uma vez que as frequências estimadas diferem entre as indicações.

[As seguintes reações adversas devem ser adicionadas ou revistas da seguinte forma:]

Sistema de classe de órgãos: Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito frequentes: Insuficiência respiratória^a

Muito frequentes: Dispneia^a

Frequentes: Edema pulmonar^a

Frequentes: Dificuldade respiratória^a

Pouco frequentes: Insuficiência respiratória^b

Pouco frequentes: edema pulmonar^b

Pouco frequentes: desconforto respiratório^b

Raros: Dispneia^b

Sistema de classe de órgãos: Infecções e infestações:

Frequentes: Sépsis/choque séptico^a

^aAplicável à síndrome hepatorenal tipo 1. As frequências são calculadas com base na população de segurança agrupada dos ensaios clínicos OT-0401, REVERSE e CONFIRM.

^bAplicável a <outras indicações aprovadas para além da síndrome hepatorenal tipo 1>

Descrição das reações adversas selecionadas:

Segurança relacionada com o modo de administração

Com base nos resultados de um estudo multicêntrico dedicado controlado randomizado, a administração de terlipressina em perfusão IV contínua pode estar associada a taxas mais baixas de efeitos adversos graves do que a administração por bólus IV (ver seção 4.2 e 5.1).

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

[O texto seguinte deve ser refletido nesta secção]

Eficácia e segurança clínica

Perfusão intravenosa contínua vs. Bólus intravenoso no tratamento da síndrome hepatorenal tipo 1 em doentes com cirrose

A segurança da perfusão intravenosa contínua de terlipressina foi comparada com o bólus intravenoso num ensaio multicêntrico controlado randomizado aberto. Setenta e oito doentes com síndrome hepatorenal tipo 1 foram aleatoriamente alocados para perfusão intravenosa contínua de acetato de terlipressina na dose inicial de 2 mg/dia ou bólus intravenoso de acetato de terlipressina na dose inicial de 0,5 mg a cada 4 horas. Em caso de ausência de resposta, a dose foi progressivamente aumentada até uma dose final de 12 mg/dia em ambos os grupos. A albumina foi administrada na mesma dose em ambos os grupos. O desfecho primário foi definido como a prevalência de efeitos adversos relacionados com o tratamento (EAs) entre os dois grupos. Tanto a taxa total de EAs relacionadas com o tratamento quanto a taxa de EAs graves relacionadas com o tratamento foram menores no grupo de perfusão contínua do que no grupo de bólus (total de EAs relacionados com o tratamento: 12/34 doentes (35%) vs 23/37 doentes (62%), p<0,025. EAs graves relacionados com o tratamento: 7/34 doentes (21%) vs 16/37 doentes (43%); p<0,05). A diferença da taxa de resposta à terlipressina não foi estatisticamente

significativa entre os grupos de perfusão contínua e bólus (76% vs 65%). A probabilidade de sobrevivência de transplante em 90 dias não foi significativamente diferente entre o grupo de infusão contínua e o grupo de bolus (53% vs 69%).

Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de utilizar <NOME DO MEDICAMENTO>

Advertências e precauções

[O texto seguinte deve ser refletido nesta secção]

<NOME DO MEDICAMENTO> pode aumentar o risco de desenvolver insuficiência respiratória que pode ser fatal. Se sentir dificuldade em respirar ou sintomas de sobrecarga de fluídos, antes ou durante a administração de <NOME DO MEDICAMENTO> informe imediatamente o seu médico.

Se estiver a ser tratado para doença hepática e renal muito grave (síndrome hepatorenal tipo 1), o seu médico deve certificar-se de que a sua função cardíaca e o equilíbrio de fluídos e de electrólitos são monitorizados durante o tratamento. É necessário um cuidado especial se tiver doença cardíaca ou pulmonar prévia, uma vez que <NOME DO MEDICAMENTO> pode induzir isquémia cardíaca (diminuição da quantidade de fluxo sanguíneo para o coração) e insuficiência respiratória (dificuldades respiratórias graves). O tratamento com <NOME DO MEDICAMENTO> deve ser evitado se tiver insuficiência do fígado com insuficiência de múltiplos órgãos e/ou insuficiência renal com níveis muito altos de creatinina (um produto residual) no sangue, uma vez que aumenta o risco de resultados adversos.

Se estiver a ser tratado para doença hepática e renal muito grave, <NOME DO MEDICAMENTO> pode aumentar o risco de desenvolver sépsis (bactérias no sangue e resposta extrema do corpo a uma infeção) e choque séptico (uma condição grave que ocorre quando uma infeção grave leva a pressão arterial baixa e fluxo sanguíneo baixo). O seu médico tomará precauções adicionais caso isso se aplique ao seu caso.

3. Como usar <NOME DO MEDICAMENTO>

[O texto seguinte deve ser adicionado]

<X> é (injetado) **ou perfundido** de forma intravenosa.

Síndrome hepatorenal tipo 1

Também poderá receber <NOME DO MEDICAMENTO> na forma de gotejamento (perfusão intravenosa contínua), geralmente começando com 2 mg de acetato de terlipressina por dia e aumentando gradualmente até um máximo de 12 mg de acetato de terlipressina por dia.

4. Efeitos Secundários Possíveis

[O texto seguinte deve ser adicionado]

Informe imediatamente o seu médico ou outro profissional de saúde:

- Se desenvolver dificuldades respiratórias ou sofrer um agravamento da capacidade respiratória (sinais ou sintomas de insuficiência respiratória). Este efeito secundário é muito frequente se for tratado para a síndrome hepatorenal tipo 1 - pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas.

- Se desenvolver sinais ou sintomas de infeção do sangue (sépsis/choque séptico), que podem incluir febre e arrepios ou temperatura corporal muito baixa, pele pálida e/ou

azulada, falta de ar grave, urinar menos do que o habitual, batimento cardíaco acelerado, náuseas e vômitos, diarreia, fadiga e fraqueza e tonturas. Este efeito secundário é frequente se estiveres a ser tratado para a síndrome hepatorenal tipo 1 - pode afetar até 1 em cada 10 pessoas.

Outros efeitos secundários que podem ocorrer com frequências diferentes, dependendo da doença que tem.

Muito frequentes: pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

Se tem síndrome hepatorenal tipo 1:

Falta de ar (dispneia)

Frequentes: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas

Se tem síndrome hepatorenal tipo 1:

Líquido nos pulmões (edema pulmonar)

Dificuldades em respirar (sofrimento respiratório)

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em 100 pessoas

Se tem <doenças relativas às outras indicações aprovadas para além da síndrome hepatorenal tipo 1>:

Líquido nos pulmões (edema pulmonar)

Dificuldades em respirar (sofrimento respiratório)

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

Se tem <doenças relativas às outras indicações aprovadas para além da síndrome hepatorenal tipo 1>:

Falta de ar (dispneia)

Anexo IV
Calendário para a implementação da posição do CMDh

Calendário para a implementação da posição do CMDh

Adoção do parecer do CMDh por consenso:	Reunião do CMDh de novembro de 2022 (10 de novembro de 2022)
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do parecer:	7 de dezembro de 2022
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IB pelo titular da autorização de introdução no mercado):	7 de janeiro de 2023