



Data: 5/10/2022

Referència: 2022092

AR

NOTA INFORMATIVA

L'AEMPS actualitza la informació sobre recomanacions d'ús de la TERLIPRESINA a la síndrome hepatorenal tipus 1 per evitar riscos greus.

Tipus d'alerta: **Seguretat**

Tipus de producte: **Medicament d'ús humà**

* Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears * Centre de Farmacovigilància de Catalunya * Col·legis de farmacèutics * Col·legis de metges * Dipòsits de medicaments intrahospitalaris * Serveis de farmàcia hospitalària *

Us fem arribar adjunta la Nota Informativa emesa per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) en relació amb noves recomanacions d'ús de la TERLIPRESINA en la síndrome hepatorenal tipus 1 per evitar riscos greus.

Servei d'Ordenació i Qualitat Farmacèutiques

Terlipresina^a : nuevas recomendaciones de uso en el síndrome hepatorenal tipo 1 para evitar riesgos graves

Fecha de publicación: 5 de octubre de 2022

Categoría: medicamentos de uso humano, seguridad

Referencia: MUH(FV), 05/2022

- **Tras la revisión de la información disponible sobre los beneficios y los riesgos de la terlipresina en el tratamiento del síndrome hepatorenal agudo tipo 1, el PRAC ha concluido que la frecuencia de aparición de insuficiencia respiratoria grave es superior a la descrita hasta ahora en la ficha técnica, y se identifica la sepsis/shock séptico como una posible reacción adversa**
- **Se debe evitar el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal muy avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica, debido a la reducción de la eficacia y al aumento de la mortalidad y de eventos adversos graves, a menos que se considere que el beneficio supera a los riesgos**
- **Antes de administrar la primera dosis de terlipresina, es preciso estabilizar a los pacientes que presenten dificultades respiratorias de nueva aparición o empeoramiento de una enfermedad respiratoria existente y vigilarlos estrechamente durante el tratamiento.**
- **Si el paciente desarrolla síntomas respiratorios, se recomienda valorar la reducción de la dosis de albúmina humana. Si los síntomas son graves o no se resuelven, se debe suspender el tratamiento con terlipresina**
- **Es importante vigilar estrechamente la aparición de signos o síntomas sugerentes de infección.**
- **La administración de terlipresina en infusión intravenosa continua podría disminuir la aparición de eventos adversos graves en comparación con la administración en bolo intravenoso**
- **Considerando las precauciones arriba mencionadas, el PRAC ha concluido que el balance beneficio/riesgo de terlipresina en síndrome hepatorenal tipo 1 es favorable**

La terlipresina está autorizada en España para el tratamiento de las hemorragias digestivas por rotura de varices esofagogástricas y para el tratamiento de urgencia del síndrome hepatorenal de tipo 1 (ver [fichas técnicas](#) de los medicamentos con terlipresina). Tras conocerse los resultados del estudio CONFIRM¹, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC por sus siglas en inglés),

^a Actualmente disponible en España bajo los siguientes nombres comerciales: Glypressin, Terlipresina Acetato Ever Pharma, Terlipresina Altan y Terlipresina Sun.

ha realizado una revisión de la evidencia científica disponible, en el tratamiento de síndrome hepatorenal tipo 1, concluyendo que es necesario actualizar la información sobre los riesgos del medicamento y las recomendaciones de uso en esta entidad clínica. En esta revisión se han analizado los resultados del estudio CONFIRM y de otros estudios realizados con terlipresina (OT.0402², REVERSE³).

CONFIRM es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para confirmar la eficacia y seguridad de terlipresina, administrada junto con albúmina, frente a placebo, en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1. Un total de 199 pacientes fueron asignados al grupo de terlipresina y 101 al de placebo.

El estudio alcanzó su principal objetivo de eficacia, al demostrar una mayor proporción de pacientes con reversión verificada del síndrome hepatorenal en el grupo tratado con terlipresina (32%) respecto al grupo tratado con placebo (17%) ($p=0,006$). Sin embargo, la mortalidad a los 90 días fue superior en los pacientes tratados con terlipresina (51%) respecto a placebo (45%). La mortalidad dentro de los 90 días debido a trastornos respiratorios fue del 11% en el grupo de la terlipresina y del 2% en placebo.

Aunque la insuficiencia respiratoria es una reacción adversa conocida para terlipresina, la frecuencia observada en este estudio, fue superior a la descrita en la ficha técnica del medicamento. La incidencia de insuficiencia respiratoria fue del 10% en el grupo de la terlipresina y del 3% en placebo; y la de insuficiencia respiratoria aguda fue del 4 % y 2 %, respectivamente.

Adicionalmente, 14 pacientes (7%) en el brazo de terlipresina sufrieron acontecimientos adversos graves relacionados con sepsis/shock séptico, 8 de los cuales fallecieron. En el grupo de placebo no se observó ningún caso de sepsis/shock séptico. Esta reacción adversa no se había identificado previamente y se desconoce el mecanismo que pudiera provocarla.

Los datos muestran una disminución de la eficacia y un aumento de la mortalidad y del riesgo de acontecimientos adversos graves cuando la terlipresina se administra a pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 e insuficiencia renal muy avanzada (creatinina sérica inicial $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg /dl)) y a pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF por sus siglas en inglés) grado 3. El riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria es particularmente pronunciado en pacientes con ACLF grado 3.

Los resultados del estudio CONFIRM tienen algunas limitaciones, ya que existe incertidumbre sobre si las condiciones en las que se desarrolló este estudio pueden extrapolarse a la práctica clínica de los países de la Unión Europea. Algunos resultados se basan en un análisis post-hoc, por lo que los datos se deben interpretar con cautela. No obstante, a pesar de las limitaciones y teniendo en cuenta la información procedente de otros estudios, la evidencia es suficiente para establecer las nuevas recomendaciones de uso abajo indicadas.

El PRAC también ha considerado los datos de un ensayo abierto, controlado y aleatorizado⁴, que sugieren que la administración de terlipresina en infusión intravenosa continua se asocia con una tasa menor de eventos adversos graves en comparación con la inyección en bolo intravenoso. La diferencia en la tasa de respuesta entre las dos formas de administración no fue estadísticamente significativa.

La ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen terlipresina se actualizarán con esta nueva información.



Información para profesionales sanitarios

- El tratamiento con terlipresina debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal muy avanzada (creatinina sérica inicial $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL)) y en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF por sus siglas en inglés) grado 3 y/o puntuación MELD ≥ 39 , a menos que se considere que el beneficio supera a los riesgos.
- Los pacientes con insuficiencia respiratoria de nueva aparición o empeoramiento de la enfermedad respiratoria existente, deben estabilizarse antes de recibir la primera dosis de terlipresina.
- Durante el tratamiento es importante controlar regularmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, los niveles séricos de sodio y potasio, y el balance de líquidos. Se requiere especial atención en los pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar, ya que la terlipresina puede inducir isquemia y congestión vascular pulmonar. Adicionalmente, la AEMPS recomienda seguir lo establecido en las guías de práctica clínica.
- Vigilar la aparición de signos o síntomas sugestivos de infección.
- Se debe considerar una reducción de la dosis de albúmina en caso de aparición de signos o síntomas de insuficiencia respiratoria o sobrecarga de líquidos. Si los síntomas son graves o no se resuelven, se debe interrumpir el tratamiento con terlipresina.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es.

Referencias

1. [Wong F, Pappas SC, Curry MP et al.; CONFIRM Study Investigators. 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.](#)
2. [Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P; Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebocontrolled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. Gastroenterology. 2008 May;134\(5\):1360-8. \(OT-0401 trial\).](#)
3. [Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K, Pappas SC; REVERSE Study Investigators. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and](#)

[Hepatorenal Syndrome Type 1. Gastroenterology. 2016 Jun;150\(7\):1579-1589.e2. \(REVERSE trial\).](#)

4. [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 Mar;63\(3\):983-92. doi: 10.1002/hep.28396.](#)