

035-22/CNFV/DFV/DNFD  
09 de noviembre de 2022.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD Y LA POBLACION**

[F] NOMBRE LAU  
ROBINSON ELVIA  
CARMEN - ID 1-19-1389  
Firmado digitalmente por [F]  
NOMBRE LAU ROBINSON ELVIA  
CARMEN - ID 1-19-1389  
Fecha: 2022.11.09 15:48:43 -05'00'

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU R.**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

#### TERLIPRESINA – NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN EL SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 1 PARA EVITAR RIESGOS GRAVES.

**EL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha publicado una información de seguridad basado en las conclusiones del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia Europeo (PRAC, por sus siglas en inglés), con respecto a la frecuencia de aparición de insuficiencia respiratoria superior a la descrita en la ficha técnica y la identificación de sepsis/shock séptico como una posible reacción adversa de terlipresina en el tratamiento del Síndrome hepatorenal agudo tipo 1.

La terlipresina es un análogo de la vasopresina. Esto significa que funciona de la misma manera que la hormona natural vasopresina para provocar el estrechamiento de ciertos vasos sanguíneos del cuerpo, en particular los que irrigan los órganos abdominales. En los pacientes con Síndrome Hepatorrenal (HRS), el aumento de la presión arterial en el hígado debido a una insuficiencia hepática conduce al ensanchamiento de estos vasos sanguíneos. Esto provoca un desequilibrio en la circulación sanguínea, lo que resulta en un suministro deficiente 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.

En la publicación de la AEMPS se indica que tras conocerse los resultados del estudio CONFIRM, la PRAC realizó una revisión de la evidencia científica disponible, en el tratamiento de Síndrome hepatorenal agudo tipo 1, concluyendo que es necesario actualizar la información sobre los riesgos del medicamento y las recomendaciones de uso en esta entidad clínica. En dicha revisión se analizó los resultados del estudio CONFIRM y de otros estudios realizados con terlipresina.

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 paciente 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 terlipresina y del 2% en el 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 terlipresina y del 3% en placebo; y de la insuficiencia respiratoria aguda fue de 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 del estudio CONFIRM mostraron 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  $\geq 442\mu\text{mol/l}$  (5.0mg/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.

La PRAC de igual forma ha considerado los datos de un ensayo abierto, controlado y aleatorizado, 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.

#### Recomendaciones para profesionales de la salud.

- ✓ El tratamiento con terlipresina debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal muy avanzada [creatinina sérica inicial  $\geq 442\mu\text{mol/L}$  (5.0mg/dL)] y en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF por sus siglas en inglés) grado 3 y/o puntuación MELD  $\geq 39$ , a menos que se considere que el beneficio supere 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 de 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.
- ✓ 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 deben interrumpir el tratamiento con terlipresina.

#### Situación en Panamá:

En la actualidad la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, tiene registrados dos productos que contienen como principio activo **terlipresina**, detallados a continuación;

No. Registro	Fecha de Expedición	Fecha de Vencimiento	Producto	Fabricante
102879	22/02/2019	22/02/2024	ERLISTAT TERLIPRESINA INYECCIÓN 1 MG/ 10 ML SOLUCION INYECTABLE I.V.	SAMARTH LIFE SCIENCES PVT. LTD.
83128	16/10/2018	16/10/2023	GLYPRESSIN 1MG/VIAL POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE I.V.	FERRING GMBH

**El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda:**

- Seguir las recomendaciones emitidas en la nota de seguridad relacionadas al uso de terlipresina en el Síndrome hepatorenal tipo 1.
- Se les recomienda a los fabricantes con productos que contengan como ingrediente activo terlipresina actualizar en la monografía e inserto esta nueva información de seguridad.
- Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (<https://www.notificacentroamerica.net>).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota informativa.

**Fuentes Bibliográficas:**

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [en línea] < <https://www.aemps.gob.es/informa/terlipresinaa-nuevas-recomendaciones-de-uso-en-el-sindrome-hepatorrenal-tipo-1-para-evitar-riesgos-graves/> > [consulta: 07/11/2022].
2. Agencia Europea de Medicamentos, EMA. Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo, PRAC. [en línea] < <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/terlipressin-containing-medicinal-products-indicated-treatment-hepatorenal-syndrome> > [Consultada: 08/11/2022].
3. Base de Datos sobre Notificaciones de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud. [Consultada: 07/11/2022].

-----última línea-----FN