



Lettre aux professionnels de santé

1^{er} Décembre 2022

Terlipressine : insuffisance respiratoire sévère ou fatale et sepsis/choc septique chez les patients atteints d'un syndrome hépatorénal de type 1 (SHR de type 1)

Information destinée aux hépato-gastro-entérologues, urgentistes, anesthésistes-réanimateurs néphrologues, internistes, centres de transplantation et aux pharmaciens de PUI

Cher professionnel de santé,

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché des produits contenant de la terlipressine, en accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), souhaitent vous informer d'un risque accru d'insuffisance respiratoire sévère ou fatale et/ou de sepsis/choc septique chez les patients atteints d'un syndrome hépatorénal de type 1 :

Résumé

- La terlipressine peut provoquer une insuffisance respiratoire sévère ou fatale chez les patients présentant un syndrome hépatorénal de type 1 (SHR de type 1) à une fréquence supérieure à celle précédemment connue.
- La terlipressine est susceptible d'augmenter le risque de sepsis/choc septique chez les patients atteints d'un syndrome hépatorénal de type 1.
- Évitez la terlipressine chez les patients atteints d'insuffisance rénale avancée (créatinine sérique initiale [sCr] $\geq 442\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)), en raison d'une efficacité réduite, d'une mortalité accrue et d'un risque plus élevé d'effets indésirables chez ces patients, à moins que le bénéfice soit jugé supérieur aux risques.
- Évitez la terlipressine chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique aiguë sur une hépatite chronique (ACLF) de grade 3 et/ou présentant un score MELD (Model for End-stage Liver Disease) ≥ 39 , en raison d'une efficacité réduite, d'une mortalité accrue et d'un risque plus élevé d'insuffisance respiratoire observé chez ces patients, à moins que le bénéfice soit jugé supérieur aux risques.
- Stabilisez les patients présentant une nouvelle apparition de troubles respiratoires ou une aggravation d'une maladie respiratoire préexistante avant de leur administrer la première dose de terlipressine. Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement. Si les patients développent des symptômes respiratoires, une réduction de la dose d'albumine humaine doit être envisagée, le cas échéant. Si les symptômes sont sévères ou persistent, le traitement par terlipressine doit être arrêté.
- Surveillez étroitement les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'infection.
- La terlipressine peut être administrée en perfusion intraveineuse (IV) continue. L'administration de la terlipressine en perfusion intraveineuse (IV) continue peut être associée à une fréquence plus faible d'effets indésirables graves que l'administration par bolus IV.

Informations complémentaires

La terlipressine est indiquée pour traiter le syndrome hépatorénal de type 1 (SHR de type 1), les saignements des varices œsophagiennes, et les hémorragies postopératoires notamment des voies gastro-intestinales et urogénitales. Au sein de l'UE, les indications varient d'un pays à l'autre.

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) a analysé la sécurité de la terlipressine dans le traitement du SHR de type 1, à la suite des résultats de l'essai CONFIRM¹.

CONFIRM est un essai mené aux Etats-Unis et au Canada, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo étudiant l'efficacité et la sécurité de la terlipressine associée à l'albumine. Dans cet essai, les patients ont reçu une association d'albumine et de terlipressine.

Le critère principal d'évaluation d'efficacité de cet essai a montré que 63 patients sur 199 (32 %) dans le bras sous terlipressine contre 17 patients sur 101 (17 %) dans le bras sous placebo atteignaient une inversion vérifiée du SHR ($p=0,006$). Cependant, un autre critère d'efficacité secondaire relatif à la mortalité jusqu'au 90^{ème} jour n'a pas montré de bénéfice pour la terlipressine. Au 90^{ème} jour, des décès sont survenus chez 101 patients (51 %) du groupe sous terlipressine contre 45 (45 %) dans le groupe sous placebo. Une mortalité dans les 90 jours due à des pathologies respiratoires toutes causes confondues est survenue chez 22 patients (11 %) du groupe sous terlipressine et 2 patients (2 %) du groupe sous placebo. L'incidence des insuffisances respiratoires, toutes causes confondues, était plus élevée dans le groupe sous terlipressine que dans le groupe sous placebo (20 patients (10 %) vs. 3 patients (3 %) pour

l'insuffisance respiratoire ; 8 patients (4 %) vs. 2 patients (2 %) pour l'insuffisance respiratoire aiguë). Bien que l'insuffisance respiratoire soit un effet secondaire connu de la terlipressine, sa fréquence au cours de cette étude était supérieure à celle précédemment mentionnée dans l'information produit.

L'essai a également révélé un déséquilibre dans les événements de sepsis/chocs septiques toutes causes confondues. Quatorze patients (7 %) du bras sous terlipressine ont présentés des effets indésirables sévères toutes causes confondues liés à une sepsis/choc septique contre 0 patient (0 %) dans le bras sous placebo. Sur ces 14 patients ayant développé une sepsis dans le bras sous terlipressine, 8 en sont décédés. Jusqu'ici, la sepsis et le choc septique n'avaient pas été associés à la terlipressine et le mécanisme exact reste inconnu.

Le PRAC a également remarqué une baisse d'efficacité, une augmentation de la mortalité et des risques d'effets indésirables sévères dans les essais cliniques lorsque la terlipressine était utilisée pour le traitement du SHR de type 1 chez des patients présentant une insuffisance rénale avancée (créatinine sérique initiale [sCr] $\geq 442\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) et chez les patients avec une insuffisance hépatique aiguë sur chronique (ACLF) de grade 3. Le risque de développer une insuffisance respiratoire est particulièrement élevé chez les patients atteints d'ACLF de grade 3 et/ou présentant un score MELD ≥ 39 . Malgré les limites des données de CONFIRM, notamment le type de données (analyse post-hoc) et les possibles différences avec la pratique clinique au sein de l'UE, les preuves sont considérées comme suffisantes pour justifier la nécessité d'introduire des recommandations dans l'information produit.

Le PRAC a également pris en compte les données issues d'un essai ouvert contrôlé randomisé par Cavallin et al.² suggérant que l'administration de la terlipressine en perfusion intraveineuse (IV) continue était associée à des taux plus faibles d'effets indésirables liés au traitement que l'administration par bolus IV. La différence dans le taux de réponse à la terlipressine entre le groupe sous perfusion continue et celui sous bolus n'était pas statistiquement significative.

En prenant en compte les données disponibles et après avoir consulté un groupe d'experts composé de professionnels de santé ayant une expertise dans la prise en charge du SHR de type 1, le PRAC a conclu qu'une mise à jour de l'information produit s'imposait pour réduire le risque d'insuffisance respiratoire et de sepsis/choc septique lors de l'utilisation de la terlipressine dans le traitement du SHR de type 1.

L'information produit des spécialités contenant de la terlipressine est en cours de mise à jour pour inclure une mise en garde sur l'utilisation de la terlipressine chez les patients avec sCr ≥ 5 mg/dl et ACLF de grade 3 et/ou une hépatopathie en phase terminale avec un score MELD ≥ 39 , ainsi que des informations et des recommandations sur le risque de sepsis/choc septique et d'insuffisance respiratoire et sur la méthode alternative d'administration de la terlipressine par perfusion IV continue avec une dose initiale de 2 mg d'acétate de terlipressine/24 heures, et augmentation jusqu'à un maximum de 12 mg d'acétate de terlipressine/24 heures.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

La liste des spécialités à base de terlipressine est disponible sur la base de données publique des médicaments : www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/.

Laboratoire exploitant / spécialité	Adresse e-mail Information Médicale	Numéro de téléphone Information Médicale
EVER PHARMA France ACETATE DE TERLIPRESSINE EVER PHARMA 0,2 mg/ml, solution injectable	pv-everpharma@anticipsante.com	01 80 83 52 73
FERRING SAS GLYPRESSINE 1 mg/5 mL, poudre et solvant pour solution injectable (I.V.)	information.medicale@ferring.com	01 49 08 67 60
LABORATOIRES ETHYPHARM TERLIPRESSINE ALTAN 1 mg/8,5 mL, solution injectable	infomed@ethypharm.com	Tél France et Outre-Mer (N° Vert) 0800 535 176 Tél France ou depuis l'étranger (+33) 1 41 12 65 63

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Bibliographie

1. 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 [CONFIRM trial].
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.