

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Terlipresina SUN 1 mg solución inyectable EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una ampolla de 8,5 ml contiene 1 mg de terlipresina acetato, equivalente a 0,85 mg de terlipresina.

Cada ml contiene 0,12 mg de terlipresina acetato equivalente a 0,1 mg de terlipresina.

Excipientes con efecto conocido: Sodio.

Cada ampolla contiene 1,142 mmol (26,272 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora, con pH entre 3,7 y 4,2, y osmolalidad entre 290 y 360 mOsm/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Terlipresina SUN está indicado en el tratamiento de varices esofágicas sangrantes.

#### 4.2. Posología y forma de administración

La administración de terlipresina se destina a los cuidados de emergencia de una hemorragia aguda por varices esofágicas hasta que pueda realizarse el tratamiento endoscópico. Posteriormente la administración de terlipresina para el tratamiento de várices esofágicas suele ser una terapia adyuvante a la hemostasia endoscópica.

#### Adultos

La dosis inicial recomendada es de 1- 2 mg de terlipresina acetato<sup>#</sup> (equivalente a 8,5 - 17 ml de solución) administrado mediante inyección intravenosa durante un período de tiempo.

Según el peso corporal del paciente, la dosis puede ajustarse del siguiente modo:

- Peso inferior a 50 kg: 1 mg de terlipresina acetato (8,5 ml).
- Peso entre 50 kg y 70 kg: 1,5 mg de terlipresina acetato (12,75 ml).
- Peso superior a 70 kg: 2 mg de terlipresina acetato (17 ml).

Después de la inyección inicial, la dosis puede reducirse a 1 mg de terlipresina acetato cada 4-6 horas.

El valor aproximado para la dosis diaria máxima de Terlipresina SUN es de 120 µg de terlipresina acetato por kg de peso corporal.

El tratamiento debe limitarse a 2–3 días según el curso de la enfermedad.

# De 1 a 2 mg de terlipresina acetato equivalen a de 0,85 a 1,7 mg de terlipresina

#### Personas de edad avanzada

Terlipresina SUN debe utilizarse precaución en pacientes mayores de 70 años (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

Terlipresina SUN no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 4.4).

#### Insuficiencia renal

Terlipresina SUN debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica (ver sección 4.4).

#### Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Terlipresina SUN debe utilizarse con precaución y bajo una estricta supervisión de los pacientes en los siguientes casos:

- Shock séptico.
- Asma bronquial, trastornos respiratorios.
- Hipertensión no controlada.
- Enfermedades vasculares cerebrales o periféricas.
- Arritmias cardíacas.
- Síndrome coronario agudo, trastornos coronarias o infarto de miocardio previo.
- Insuficiencia renal crónica.
- Pacientes de edad avanzada (mayores de 70 años), ya que la experiencia en este grupo es limitada
- Embarazo (ver sección 4.6).

Además, los pacientes hipovolémicos suelen presentar una mayor vasoconstricción y reacciones cardíacas atípicas.

Debido al efecto antidiurético débil de la terlipresina (sólo un 3% del efecto antidiurético de la vasopresina natural), es necesario controlar especialmente a los pacientes que ya presentan trastornos en el metabolismo electrolítico para ver si existe una posible hiponatremia e hipocalemia.

Por regla general, el uso del producto sólo debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y en unidades provistas de equipos que permitan realizar una monitorización regular del sistema cardiovascular, así como un control hematológico y electrolítico.

En las situaciones de emergencia que requieren un tratamiento inmediato antes de enviar al paciente a un hospital, deben tenerse en cuenta los síntomas de hipovolemia.

La terlipresina no tiene efecto alguno sobre la hemorragia arterial.

Para evitar una necrosis local en el lugar de inyección, ésta debe administrarse por vía intravenosa.

#### Necrosis de la piel

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de isquemia y necrosis cutánea sin relación con el lugar de inyección (ver sección 4.8). Los pacientes con hipertensión venosa periférica u obesidad mórbida parecen tener una mayor tendencia a presentar esta reacción. Por lo tanto, se debe extremar la precaución al administrar terlipresina a estos pacientes.

#### Torsade de pointes

Durante ensayos clínicos y experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, incluida la «torsade de pointes» (ver sección 4.8).

En la mayoría de los casos, los pacientes tienen factores predisponentes tales como prolongación basal del intervalo QT, alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia) o medicaciones concomitantes con efecto sobre la prolongación del QT. Por lo tanto, se debe extremar la precaución al usar terlipresina en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, alteraciones electrolíticas, medicaciones concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicaciones que pueden causar hipopotasemia o hipomagnesemia (por ejemplo, algunos diuréticos) (ver sección 4.5).

Deberá tenerse especial precaución en el tratamiento de niños, adolescentes y personas de edad avanzada, ya que la experiencia es limitada y no hay datos disponibles con respecto a las dosis recomendadas en estas categorías especiales de pacientes.

Este medicamento contiene 15,7 mmol (ó 361 mg) de sodio por dosis máxima única, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La terlipresina aumenta el efecto hipotensivo de los betabloqueantes no selectivos en la vena portal. La reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco causada por el tratamiento puede atribuirse a la inhibición de la actividad reflexogénica del corazón a través del nervio vago como resultado del aumento de la presión sanguínea. El tratamiento concomitante con fármacos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, propofol o sufentanil) puede provocar bradicardia severa.

La terlipresina puede desencadenar arritmias ventriculares, incluida la «torsade de pointes» (ver secciones 4.4 y 4.8). Por lo tanto, se debe actuar con mucha precaución al usar terlipresina en pacientes con medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicamentos que pueden provocar hipopotasemia o hipomagnesemia (por ejemplo, algunos diuréticos).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

El uso de terlipresina no está recomendado durante el embarazo ya que se ha demostrado que provoca contracciones uterinas, aumenta la presión intrauterina en la primera etapa del embarazo y puede reducir el flujo sanguíneo en el útero. La terlipresina puede tener efectos nocivos en el embarazo y en el feto.

Después del tratamiento con terlipresina, se produjeron abortos espontáneos y malformaciones en conejos (ver sección 5.3).

Por tanto, Terlipresina SUN solo debe utilizarse ante una indicación vital y a través de una decisión caso por caso especialmente durante el primer trimestre, cuando la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento endoscópico.

#### Lactancia

Se desconoce si la terlipresina se excreta en la leche materna. La excreción de terlipresina en la leche no ha sido estudiada en animales. No puede excluirse un riesgo para el lactante. La decisión de

continuar/discontinuar la lactancia o de continuar/discontinuar el tratamiento con terlipresina debe tomarse considerando el beneficio de lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con terlipresina para la mujer.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

La clasificación de las reacciones adversas se basa en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes  $\geq 1/10$

Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raras  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Muy raras  $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

El tratamiento de varices esofágicas sangrantes con Terlipresina SUN (1 mg por vía intravenosa y más) puede presentar las siguientes reacciones adversas:

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: hiponatremia si no se controlan los líquidos

Muy raros: hiperglucemia

##### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: desencadenamiento de un trastorno convulsivo

Muy raro: apoplejía

##### Trastornos cardiacos

Frecuentes: arritmia ventricular y supraventricular, bradicardia, signos de isquemia en el ECG

Poco frecuentes: angina de pecho, crisis hipertensiva aguda, en particular en pacientes que ya sufren hipertensión (por lo general, disminuye espontáneamente), fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia, dolor torácico, infarto de miocardio, sobrecarga de líquido con edema pulmonar, insuficiencia cardiaca, Torsade de Pointes

Muy raro: isquemia de miocardio

Frecuencia no conocida: insuficiencia cardiaca, Torsade de Pointes

##### Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión, hipotensión, isquemia periférica, vasoconstricción periférica, palidez facial

Poco frecuentes: isquemia intestinal, cianosis periférica, sofocos

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: dolor en el pecho, broncoespasmos, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria

Raros: disnea

##### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: calambres abdominales transitorios, diarrea transitoria

Poco frecuentes: náuseas transitorias, vómitos transitorios

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: palidez  
Poco frecuentes: linfangitis, necrosis de la piel no relacionada con el lugar de la administración

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: calambres abdominales (en mujeres)

#### Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Poco frecuentes: hipertonia uterina, isquemia uterina  
Frecuencia no conocida: constricción uterina, disminución del flujo sanguíneo uterino

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Poco frecuentes: necrosis cutánea local

Durante los ensayos clínicos y experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, incluida «Torsade de Pointes» (ver secciones 4.4 y 4.5).

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado varios casos de isquemia y necrosis cutáneas no relacionadas con el lugar de inyección (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

### **4.9. Sobredosis**

No se debe exceder la dosis recomendada en ningún caso, ya que el riesgo de que se produzcan efectos adversos graves de tipo circulatorio depende de la dosis.

La crisis hipertensiva aguda, especialmente en pacientes con hipertensión reconocida, puede controlarse con un alfabloqueante de tipo vasodilatador, por ejemplo 150 microgramos de clonidina por vía intravenosa.

En caso de requerir tratamiento, la bradicardia debe tratarse con atropina.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: preparaciones hormonales sistémicas, hormonas del lóbulo pituitario posterior, vasopresina y análogos, código ATC: H01BA04.

La terlipresina inhibe la hipertensión portal con una reducción simultánea de la circulación sanguínea en los vasos portales. La terlipresina contrae el músculo liso del esófago con una compresión consecutiva de las várices esofágicas.

La prehormona inactiva terlipresina libera lentamente lisinavasopresina bioactiva. La eliminación metabólica se lleva a cabo de forma concomitante y en un periodo de 4-6 horas. Por lo tanto, las concentraciones se mantienen constantemente por encima de la dosis efectiva mínima y por debajo de concentraciones tóxicas.

Los efectos específicos de la terlipresina se clasifican del siguiente modo:

#### Sistema gastrointestinal

La terlipresina aumenta el tono de las células musculares lisas vasculares y extravasculares. El aumento de la resistencia vascular arterial conduce a una disminución de la hipervolemia esplácnica. La disminución en el suministro de sangre arterial reduce la presión en la circulación portal. Los músculos intestinales se contraen de forma concomitante, lo que incrementa la motilidad intestinal. La pared muscular del esófago también se contrae, lo que provoca la obliteración de varices inducidas experimentalmente.

#### Riñones

La terlipresina solo tiene el 3% del efecto antidiurético de la vasopresina natural. Esta actividad residual carece de importancia clínica. La circulación sanguínea renal no cambia significativamente en condiciones de normovolemia. Sin embargo, en condiciones hipovolémicas, la circulación sanguínea renal aumenta.

#### Presión sanguínea

La terlipresina induce un efecto hemodinámico lento que dura 2-4 horas. La presión sanguínea sistólica y diastólica aumentan ligeramente. Se ha observado un aumento más intenso de la presión sanguínea en pacientes con hipertensión renal y esclerosis vascular general.

#### Corazón

En ninguno de los estudios realizados se observaron efectos cardiotóxicos, ni siquiera con la dosis máxima de terlipresina. Las influencias en el corazón, como bradicardia, arritmia o insuficiencia coronaria, se producen posiblemente como consecuencia de los efectos vasoconstrictivos reflejos o directos de la terlipresina.

#### Útero

La terlipresina disminuye considerablemente el flujo sanguíneo en el miometrio y el endometrio.

#### Piel

El efecto vasoconstrictor de la terlipresina disminuye considerablemente la circulación sanguínea en la piel. En todos los estudios se manifestó una palidez facial y corporal.

En conclusión, las principales propiedades farmacológicas de la terlipresina son sus efectos hemodinámicos y sus efectos en el músculo liso. El efecto centralizador en condiciones de hipovolemia es un efecto secundario deseado en pacientes con várices esofágicas sangrantes.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Tras la inyección intravenosa en bolo, la eliminación de terlipresina sigue una cinética de segundo orden. La semivida plasmática fue calculada en 8-12 minutos durante la fase de distribución (0-40 minutos) y 50-80 minutos durante la fase de eliminación (40-180 minutos). La liberación de lisina vasopresina se mantiene durante al menos 180 minutos. Al separarse los grupos de glicilo de la terlipresina, la lisina vasopresina se libera lentamente y alcanza su concentración máxima al cabo de 120 minutos. La orina contiene solo el 1% de la terlipresina inyectada, lo que indica que existe un metabolismo casi completo por parte de las endo y exopeptidasas hepáticas y renales.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas y repetidas, y genotoxicidad. Con las dosis correspondientes a seres humanos, los únicos efectos observados en animales fueron los atribuidos a la actividad farmacológica de la terlipresina.

Las reacciones adversas observadas en estudios con animales y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Debido a su efecto farmacológico sobre los músculos lisos, la terlipresina puede inducir el aborto en el primer trimestre.

En un estudio embrio-fetal en ratas, no se observaron efectos adversos de la terlipresina. En conejos se produjeron abortos, probablemente relacionados con la toxicidad maternal, y hubo anomalías en la osificación en un pequeño número de fetos y un único caso aislado de paladar hendido.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con terlipresina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Acetato de sodio trihidrato  
Cloruro de sodio  
Ácido acético glacial (para ajustar el pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Terlipresina SUN se presenta en ampollas transparentes de 10 ml, de vidrio tratado de tipo I, con un punto de corte (OPC), con punto azul y banda verde.

Tamaño del envase: 5 x 8,5 ml.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Países Bajos.

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

78.203.

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 12 de diciembre de 2013.

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2017.