

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Terlipresina Altan 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 1,33 mmol (30,6 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de las hemorragias digestivas por rotura de varices esofagogástricas.
- Tratamiento de urgencia del síndrome hepatorenal de tipo 1, definido según el criterio del CIA (Club Internacional de Ascitis).

4.2. Posología y forma de administración

Adultos:

Hemorragias digestivas por rotura de varices esofagogástricas:

Se recomienda una inyección intravenosa por bolus de Terlipresina Altan cada 4 horas, ajustando la dosis según el peso del paciente:

- Peso inferior a 50 kg: 1 mg (1 ampolla de 8,5 ml)
- Peso entre 50 kg y 70 kg: 1,5 mg (1,5 ampollas de 8,5 ml)
- Peso superior a 70 Kg: 2 mg (2 ampollas de 8,5 ml)

El tratamiento debe continuarse durante 24 horas consecutivas hasta que la hemorragia haya sido controlada o durante un período máximo de 48 horas. Después de la inyección inicial, las dosis siguientes pueden disminuirse hasta 1 mg (1 ampolla) i.v. cada 4 horas cuando sea necesario por la aparición de reacciones adversas.

Síndrome hepatorenal

Se recomienda iniciar el tratamiento con 1 mg (1 ampolla) de terlipresina cada 6 horas durante al menos 3 días. Si tras 3 días de tratamiento la disminución de creatinina sérica es menor de un 30% con respecto al valor basal, deberá valorarse el hecho de doblar la dosis a 2 mg (2 ampollas) cada 6 horas.

El tratamiento con terlipresina deberá interrumpirse si no hay respuesta al tratamiento (definida como la disminución de la creatinina sérica en menos de un 30% al día 7 con respecto al valor basal) o en pacientes con respuesta completa (valores de creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl durante al menos dos días consecutivos).

En los pacientes que presenten una respuesta incompleta (disminución de la creatinina sérica en al menos un 30% con respecto al valor basal pero sin alcanzar un valor por debajo de 1,5 mg/dl al día 7), el tratamiento con terlipresina podrá mantenerse hasta un máximo de 14 días.

En el caso de recaída del síndrome hepatorenal tras una respuesta completa podrá iniciarse de nuevo el tratamiento con terlipresina de acuerdo al criterio médico.

En la mayoría de los estudios clínicos que apoyan el uso de terlipresina para el tratamiento del síndrome hepatorenal, se administró simultáneamente albúmina humana en dosis de 1 g/kg de peso corporal el primer día y después dosis de 20-40 g/día.

La duración habitual del tratamiento del síndrome hepatorenal es de 7 días, y la duración máxima recomendada es de 14 días.

Forma de administración

Como alternativa a la inyección en bolo, terlipresina se puede administrar como una perfusión intravenosa (IV) continua con una dosis inicial de 2 mg de acetato de terlipresina/24 horas y se puede aumentar hasta un máximo de 12 mg de acetato de terlipresina/24 horas. La administración de terlipresina en perfusión intravenosa continua se puede asociar con menores tasas de reacciones adversas graves que con la administración intravenosa en bolo (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Terlipresina Altan. debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 70 años (ver sección 4.4) con patología cardiovascular actual o con antecedentes de la misma.

Población pediátrica

Se debe tener especial precaución en el tratamiento, ya que la experiencia es limitada en este grupo (ver sección 4.4).

Pacientes con Insuficiencia renal

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

Pacientes con Insuficiencia hepática

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

Síndrome hepatorenal tipo 1

Insuficiencia renal

La terlipresina se debe evitar en pacientes con disfunción renal avanzada, es decir, creatinina sérica basal \geq 442 μ mol/l (5,0 mg/dl), a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Se debe evitar el uso de terlipresina en pacientes con enfermedad hepática grave definida como Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica (IHAC) de grado 3 y/o una puntuación del Modelo de

Enfermedad Hepática Terminal (MELD) ≥ 39 , a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos (ver sección 4.4).

Forma de administración

Síndrome hepatorenal tipo 1: inyección intravenosa o infusión intravenosa.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La inyección debe ser administrada exclusivamente por vía intravenosa para evitar la necrosis local que puede producirse por extravasación del producto.

Terlipresina debe ser utilizada con gran precaución en pacientes con hipertensión, arritmias, enfermedad vascular cerebral, coronaria o periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, asma o insuficiencia respiratoria y en pacientes mayores de 70 años. No se debe administrar terlipresina a pacientes con shock séptico con bajo gasto cardíaco. Terlipresina debe utilizarse bajo supervisión de un especialista en unidades con disponibilidad para monitorizar regularmente la función cardiovascular, parámetros hematológicos y niveles de electrolitos séricos.

Monitorización durante el tratamiento

Durante el tratamiento, es necesario monitorizar regularmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, los niveles séricos de sodio y potasio, así como el equilibrio de líquidos. Se requiere un cuidado especial en el manejo de pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares, ya que la terlipresina puede inducir isquemia y congestión vascular pulmonar.

Niños y ancianos: Se debe tener especial precaución en el tratamiento de niños y ancianos, ya que la experiencia es limitada en estos grupos.

No hay datos disponibles en relación a la dosificación recomendada en estas categorías especiales de pacientes.

En el caso del tratamiento del síndrome hepatorenal (SHR), habrá que descartar otras causas de insuficiencia renal aguda, y que esta insuficiencia renal no responde a una reposición apropiada de líquidos ni a la suspensión del tratamiento diurético si lo hubiere.

Eventos cardiovasculares

Los pacientes con síndrome hepatorenal (SHR) tratados con terlipresina presentan un riesgo aumentado de padecer efectos adversos cardiovasculares, tales como isquemia miocárdica, arritmia, isquemia intestinal o sobrecarga circulatoria (ver sección 4.8). Por lo tanto, se debe extremar la precaución en el uso de terlipresina en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o isquemia intestinal. Los pacientes que reciban tratamiento con terlipresina para reversión del SHR deben ser estrechamente monitorizados para detectar con prontitud la aparición de signos de isquemia o insuficiencia cardíaca, arritmias e isquemia intestinal. Asimismo, dado que la mayoría de pacientes con SHR van a ser tratados de manera concomitante con albúmina, los pacientes deben ser también estrechamente monitorizados para detectar a la mayor brevedad posibles signos de sobrecarga circulatoria.

Torsade de pointes

Durante ensayos clínicos y experiencia post-comercialización se han notificado varios casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares incluyendo “torsade de pointes” (ver sección 4.8).

En la mayoría de los casos, los pacientes tenían 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 en el uso de terlipresina en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, alteraciones hidroelectrolíticas, medicaciones concomitantes que puedan prolongar el intervalo QT, tales como los antiarrítmicos de clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicaciones que puedan provocar hipopotasemia o hipomagnesemia (ej.: algunos diuréticos). (ver sección 4.5).

Necrosis cutánea

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 que se debe extremar la precaución al administrar terlipresina en este tipo de pacientes.

Síndrome hepatorenal tipo 1

Insuficiencia renal

Se debe evitar el uso de terlipresina en pacientes con disfunción renal avanzada, es decir, con creatinina sérica basal $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dl), cuando se trate con terlipresina para el síndrome hepatorenal tipo 1, a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos. En los ensayos clínicos se ha observado una eficacia reducida en la reversión del síndrome hepatorenal, un mayor riesgo de reacciones adversas y un aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Se debe evitar el uso de terlipresina en pacientes con enfermedad hepática grave definida como Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica (IHAC) de grado 3 y/o una puntuación del Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) ≥ 39 , cuando sean tratados con terlipresina para el síndrome hepatorenal tipo 1, a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos. En los ensayos clínicos se ha observado una menor eficacia en la reversión del síndrome hepatorenal, un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria y un aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes (ver sección 4.2).

Eventos respiratorios

Se han notificado casos mortales de insuficiencia respiratoria, incluida la insuficiencia respiratoria debida a la sobrecarga de líquidos, en pacientes tratados con terlipresina para el síndrome hepatorenal tipo 1.

Los pacientes que presenten una nueva aparición de dificultades respiratorias o un empeoramiento de la enfermedad respiratoria se deben estabilizar antes de recibir su primera dosis de terlipresina.

Se debe tener precaución cuando se administre terlipresina junto con albúmina humana como parte del tratamiento estándar del síndrome hepatorenal tipo 1. En caso de signos o síntomas de insuficiencia respiratoria o sobrecarga de líquidos, se debe considerar la reducción de la dosis de albúmina humana. Si los síntomas respiratorios son graves o no se resuelven, se debe interrumpir el tratamiento con terlipresina.

Sepsis/shock séptico

Se han notificado casos de sepsis/shock séptico, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con terlipresina para el síndrome hepatorenal tipo 1. Los pacientes se deben monitorizar diariamente para detectar cualquier signo o síntoma que sugiera una infección.

Este medicamento contiene 1,33 mmol (ó 30,6 mg) de sodio por ampolla de 8,5 ml 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 hipotensor de los β -bloqueantes no selectivos sobre la vena porta. La reducción de la frecuencia cardiaca y del rendimiento cardiaco producida por el tratamiento puede atribuirse a la inhibición reflexogénica de la actividad cardiaca a través del nervio vago como resultado del

aumento de la presión sanguínea. El tratamiento concomitante con fármacos conocidos por inducir bradicardia (ej. propofol, sufentanil) puede provocar bradicardia aguda.

Terlipresina puede inducir arritmias ventriculares incluyendo “torsade de pointes” (ver secciones 4.4 y 4.8). Por lo tanto, se debe extremar la precaución en el uso de terlipresina en pacientes con medicaciones concomitantes que puedan prolongar el intervalo QT, tales como los antiarrítmicos de clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicaciones que puedan provocar hipopotasemia o hipomagnesemia (ej.: algunos diuréticos).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El tratamiento con Terlipresina Altan durante el embarazo está contraindicado (ver secciones 4.3 y 5.3).

La terlipresina provoca contracciones uterinas, aumento de la presión intrauterina y descenso del flujo sanguíneo en el útero. Terlipresina Altan puede tener efectos dañinos sobre el embarazo y el feto.

Se ha observado en conejos la aparición de abortos espontáneos y malformaciones en el feto tras el tratamiento con terlipresina.

No existe suficiente información sobre el paso de terlipresina a la leche materna. Terlipresina Altan no debe utilizarse en mujeres en periodo de lactancia. .

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).

Los efectos adversos más frecuentemente comunicados en los ensayos clínicos (frecuencia 1-10%) son palidez, aumento de la presión sanguínea, dolor abdominal, náuseas, diarrea y dolor de cabeza, y son debidos a los efectos vasoconstrictores del medicamento.

El efecto antidiurético del medicamento puede provocar hiponatremia a menos que se controle el equilibrio de líquidos.

Hay reacciones adversas que aparecen dos veces en la tabla, ya que las frecuencias estimadas difieren entre las indicaciones.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis/shock séptico ^a			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiponatremia si no se controlan los líquidos		

Trastornos del sistema nervioso		Cefalea			
Trastornos cardiacos		Bradicardia	Fibrilación auricular Extrasístoles ventriculares Taquicardia Dolor torácico Infarto miocardio Sobrecarga de líquidos con edema pulmonar		Torsade de pointes Fallo cardiaco
Trastornos vasculares		Vasoconstricción periférica Isquemia periférica Palidez facial Hipertensión	Isquemia intestinal Cianosis periférica Sofocos		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Insuficiencia respiratoria ^a Disnea ^a	Edema pulmonar ^a Dificultad respiratoria ^a	Dificultad respiratoria ^b Insuficiencia respiratoria ^b Edema pulmonar ^b	Disnea ^b	
Trastornos gastrointestinales		Calambres abdominales transitorios Diarrea transitoria	Nauseas transitorias Vómitos transitorios		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Necrosis cutánea
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales					Constricción uterina Disminución del flujo sanguíneo uterino
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Necrosis en el lugar de inyección		

^a Aplicable al síndrome hepatorenal tipo 1. Las frecuencias se calculan a partir de la población de seguridad agrupada en los ensayos clínicos OT-0401, REVERSE y CONFIRM.

^b Aplicable al tratamiento de hemorragias digestivas por rotura de varices esofagástricas.

Durante ensayos clínicos, los pacientes con SHR tratados con terlipresina han presentado un riesgo aumentado de padecer efectos adversos cardiovasculares, tales como isquemia miocárdica, arritmia, isquemia intestinal o sobrecarga circulatoria (ver sección 4.4).

Durante los ensayos clínicos y experiencia postcomercialización, 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 postcomercialización, se han notificado varios casos de isquemia y necrosis cutáneas no relacionadas con el lugar de inyección (ver sección 4.4).

Seguridad relacionada con el método de administración

En base a los resultados de un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado, la administración de terlipresina en perfusión intravenosa continua puede estar asociada a una menor tasa de reacciones adversas graves que la administración en bolo intravenoso (ver sección 4.2 y 5.1).

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: 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 diagnosticada, puede controlarse con un vasodilatador del tipo alfa-bloqueante, 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: Vasopresina y análogos
Código ATC: H 01 BA 04.

Tras la inyección, la terlipresina presenta un efecto inicial característico, y a continuación se convierte en lisina-vasopresina por escisión enzimática de sus residuos de glicina.

Tanto la dosis de 1 mg como de 2 mg de terlipresina son consideradas efectivas en la disminución de la presión portal produciendo una vasoconstricción mantenida en el tiempo. La disminución de la presión portal y el flujo sanguíneo de la vena azygos, que establece la comunicación con las dos venas cavas se mantiene de forma gradual. El efecto de la dosis inferior comienza a desaparecer transcurridas tres horas, mientras que los datos hemodinámicos indican que la dosis de 2 mg es más efectiva que la de 1 mg puesto que produce un efecto más fiable durante las 4 horas del tratamiento.

El efecto terapéutico de terlipresina en la reversión del síndrome hepatorenal parece estar mediado por la vasoconstricción esplácnica, que aumenta el volumen plasmático circulante y la perfusión renal en estos pacientes.

Eficacia clínica y seguridad

Perfusión intravenosa continua frente a bolos intravenosos en el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1 en pacientes con cirrosis.

La seguridad de la perfusión intravenosa continua de terlipresina se ha comparado con la de los bolos intravenosos en un ensayo abierto, controlado, aleatorizado y multicéntrico. Setenta y ocho pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 fueron asignados aleatoriamente a una perfusión intravenosa continua de terlipresina acetato a dosis inicial de 2 mg/día o a bolos intravenosos de terlipresina acetato a dosis inicial de 0,5 mg cada 4 horas. En caso de no respuesta, la dosis se fue aumentando progresivamente hasta una dosis final de 12 mg/día en ambos grupos. La albúmina se administró a la misma dosis en ambos grupos. El objetivo primario se definió como la prevalencia de reacciones adversas (RA) relacionadas con el tratamiento entre los dos grupos. Tanto la tasa total de RA relacionadas con el tratamiento como las RA graves relacionadas con el tratamiento fueron menores en el grupo de perfusión continua que en el grupo de bolos (todas las RA relacionadas con el tratamiento: 12/34 pacientes (35%) frente a 23/37 pacientes (62%), $p < 0,025$. EA graves relacionados con el tratamiento: 7/34 pacientes (21%) frente a 16/37 pacientes (43%); $p < 0,05$). La tasa de respuesta a la terlipresina no fue significativamente diferente desde el punto de vista estadístico entre los grupos de perfusión continua y de bolos (76% frente a 65%). La probabilidad de supervivencia sin trasplante a los 90 días no fue significativamente diferente entre el grupo de perfusión continua y el de bolos (53% frente a 69%).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético intravenoso puede describirse utilizando un modelo bicompartimental. Se ha hallado que la semivida de eliminación es de aproximadamente 40 minutos, el aclaramiento metabólico es de aproximadamente 9 (ml/kg) x min y el volumen de distribución aproximado es de 0,5 l/kg.

Las concentraciones estimadas de lisina-vasopresina aparecen inicialmente en el plasma a los 30 minutos de la administración del medicamento obteniéndose un pico de concentración entre los 60 y 120 minutos.

Debido a la reactividad cruzada del 100%, no existen métodos RIA disponibles para diferenciar la terlipresina de la lisina-vasopresina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios toxicológicos agudos han demostrado una DL 50 de terlipresina en ratones y ratas en un intervalo entre 100-150 mg/kg por vía intravenosa. La terlipresina administrada intravenosamente a ratas y perros a dosis superiores a 2 x 0,2 y 2 x 0,8 mg/kg/día durante 4 semanas mostró cambios atribuibles a la acción farmacológica y especialmente a la vasoconstrictora del fármaco. Se observó reversibilidad 4 semanas después de interrumpir el tratamiento excepto por un aumento en el nitrógeno ureico sanguíneo que fue únicamente reversible parcialmente en las ratas macho durante la cuarta semana del período de observación.

Se demostró a través de una serie de cuatro ensayos a corto plazo que la terlipresina no presenta actividad mutagénica. No se realizaron estudios de carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Acético glacial, ácido
Acetato de sodio trihidrato
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

- Soluciones alcalinas.
- Soluciones con azúcares reductores.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar en su embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Terlipresina Altan se presenta en ampollas transparentes de 10 ml, de vidrio tipo I, que contienen 8,5 ml de solución con 1 mg de terlipresina acetato.

Se presenta en envases de 5 ampollas con 8,5 ml de solución.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inyectar únicamente por vía estrictamente intravenosa.

Una vez abierto, debe utilizarse inmediatamente.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals S.A.
C/ Cólquide, Nº 6, Portal 2, 1ª Planta, Oficina F. Edificio Prisma
Las Rozas, 28230 Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Número Registro: 79.485.

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

Febrero 2015.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023