

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Variquel 1 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene:

1 mg de terlipresina acetato equivalente a 0,85 mg de terlipresina.

1 ml de solución reconstituida contiene 0,2 mg de terlipresina acetato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo sólido de color blanco a blanquecino y solución incolora transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de várices 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, en el tratamiento de várices esofágicas, la administración de terlipresina suele ser una terapia adyuvante a la hemostasia endoscópica.

Posología

Adultos

Inicialmente se administran 1-2 mg de terlipresina acetato (equivalentes a 1-2 viales de Variquel).

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

- Peso inferior a 50 kg: 1 mg.

- Peso entre 50 kg y 70 kg: 1,5 mg.

- Peso superior a 70 kg: 2 mg.

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

El valor aproximado para la dosis diaria máxima de Variquel es de 120 µg/kg de peso corporal.

Personas de edad avanzada

Variquel debe utilizarse con precaución en pacientes de más de 70 años (ver sección 4.4).

Niños y adolescentes

Variquel 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

Variquel 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.

Forma de administración

El tratamiento debe limitarse a 2-3 días según la evolución de la enfermedad.

Variquel se utiliza con el disolvente suministrado y se administra por vía intravenosa. La inyección intravenosa debe aplicarse durante un período de un minuto. Para dilución adicional, ver sección 6.6.

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

Variquel debe utilizarse con precaución y bajo una estricta monitorización de los pacientes en los siguientes casos:

- shock séptico
- asma bronquial, trastornos respiratorios
- hipertensión no controlada
- enfermedades vasculares cerebrales o periféricas
- arritmias cardíacas
- trastornos coronarios o infarto de miocardio previo
- insuficiencia renal crónica
- pacientes de edad avanzada (> 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 ligero efecto antidiurético 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 que se debe extremar la precaución al administrar la terlipresina en 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 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 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 hipocalemia o hipomagnesemia (por ejemplo, algunos diuréticos) (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

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

Una vez reconstituido con el disolvente suministrado, este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 5 ml, por lo que el producto está esencialmente “libre de 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 reflexogénica de la actividad cardíaca a través del nervio vago como resultado del aumento en 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 deberá actuar con mucha precaución al usar terlipresina en pacientes con 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 hipocalemia 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).

Variquel, por lo tanto, sólo debe utilizarse ante una indicación vital y a través de una decisión caso por caso especialmente en 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 la 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 continuar/discontinuar el tratamiento con terlipresina debe tomarse considerando el beneficio de la 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

El tratamiento de várices esofágicas sangrantes con Variquel (1 mg por vía intravenosa y más) puede presentar las siguientes reacciones adversas que se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas con el tratamiento de várices esofágicas sangrantes con terlipresina

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	hiponatremia si no se monitorizan fluidos
muy raros (<1/10.000)	hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
frecuentes (>1/100 a <1/10)	dolor de cabeza
poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	desencadenamiento de un trastorno convulsivo
muy raros (<1/10.000)	apoplejía
Trastornos cardiacos	
frecuentes (>1/100 a <1/10)	arritmia ventricular y supraventricular, bradicardia, signos de isquemia en el ECG
poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	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 raros (<1/10.000)	isquemia de miocardio
Trastornos vasculares	
frecuentes (>1/100 a <1/10)	hipertensión, hipotensión, isquemia periférica, vasoconstricción periférica, palidez facial
poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	isquemia intestinal, cianosis periférica, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	dolor en el pecho, broncoespasmo, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria
raros (>1/10.000 a <1/1000)	disnea
Trastornos gastrointestinales	
frecuentes (>1/100 a <1/10)	calambres abdominales transitorios, diarrea transitoria
poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	náuseas transitorias, vómitos transitorios
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
frecuentes (>1/100 a <1/10)	palidez
poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	linfangitis, necrosis de la piel no relacionada con el lugar de la administración
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
frecuentes (>1/100 a <1/10)	calambres abdominales (en mujeres)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
poco frecuentes (>1/1.000 a	hipertonía uterina, isquemia uterina

<1/100)	
frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	constricción uterina, disminución del flujo sanguíneo uterino
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	necrosis en el lugar de la inyección

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 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 la 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 H01BA: 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 la lisina-vasopresina bioactiva. La eliminación metabólica se lleva a cabo de forma concomitante y dentro de un período de 4-6 horas. Por lo tanto, las concentraciones se mantienen constantemente por encima de la dosis efectiva mínima y por debajo de las 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 presentan una contracción concomitante, lo que incrementa la motilidad intestinal. La pared muscular del esófago también se contrae, provocando la obliteración de várices inducidas experimentalmente.

Riñones:

La terlipresina sólo 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 aumenta ligeramente. Un incremento más intenso de la presión sanguínea se ha observado 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, tales 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 sobre el músculo liso. El efecto centralizador en condiciones de hipovolemia es un efecto secundario deseado en los pacientes con várices esofágicas sangrantes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la inyección intravenosa en bolo, la eliminación de la 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 por al menos 180 minutos. Al separarse los grupos glicilo de la terlipresina, la lisina-vasopresina se libera lentamente y alcanza su concentración máxima al cabo de 120 minutos. La orina contiene sólo 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 preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única y dosis 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, Variquel puede inducir el aborto en el primer trimestre.

En un estudio embrio-fetal en ratas, no se observaron efectos adversos de la terlipresina. En los 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

Cada vial de polvo contiene:

Manitol

Ácido acético (para ajustes de pH)

Cada ampolla de disolvente contiene:

Cloruro de sodio

Agua para inyecciones

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 2 años

Tras la reconstitución con la ampolla de disolvente: Usar inmediatamente.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo:

Viales incoloros de vidrio de tipo I, cerrados con tapón de goma de bromobutilo y sellados con cápsula flip-off de aluminio

Cada vial contiene 11 mg de polvo.

Disolvente:

Ampollas incoloras de vidrio de tipo I, selladas por fusión

Cada ampolla contiene 5 ml de disolvente.

Tamaños de envases:

1 vial con polvo y 1 ampolla de disolvente

5 viales con polvo y 5 ampollas de disolvente

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstituir el polvo únicamente con el disolvente suministrado.

Preparación de la inyección

Todo el contenido de la ampolla de disolvente debe añadirse lentamente al vial de polvo, para luego hacer girar el vial suavemente hasta que el polvo se disuelva por completo. El polvo debe disolverse en 10 segundos. El resultado es una solución incolora transparente.

Es posible realizar una dilución adicional con 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio estéril, 9 mg/ml (al 0,9 %).

Para un solo uso. Deberá eliminarse cualquier resto de solución sin utilizar.

Antes de la administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas o decoloración.

No utilice Variquel si nota

- que el polvo no se disuelve en el disolvente suministrado
- que la solución se decolora después de disolver el polvo.

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

Alliance Pharma (Ireland) Ltd
United Drug House
Magna Drive
Dublin
D24 X0CT
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71539

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

Octubre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2015