



Glypressin[®]

**Laboratórios Ferring Ltda.
Pó liófilo injetável + solução diluente
1 mg**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Glypressin®
acetato de terlipressina

APRESENTAÇÕES

Glypressin®:

Solução injetável de 1 mg de acetato de terlipressina disponível em embalagens com 1 frasco-ampola de pó liofilizado e 1 ampola com diluente de 5 mL.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém:

acetato de terlipressina.....1,0 mg

(equivalente a 0,86 mg de terlipressina)

Excipientes: manitol e ácido clorídrico

Cada ampola de diluente de 5 mL contém cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis

A concentração da solução reconstituída de Glypressin® é 0,2 mg/mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Glypressin® está destinado ao tratamento de urgência das hemorragias digestivas por varizes esofágicas¹ e ao tratamento de urgência da síndrome hepatorrenal².

¹CID: Varizes esofagianas sangrantes

²CID: Síndrome hepatorrenal

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para a indicação de urgência das hemorragias digestivas por varizes esofágicas, estudos comprovam que:

Tendo como base uma redução de 34% na redução do risco relativo de mortalidade, a terlipressina deve ser considerada como eficaz no tratamento de sangramento agudo de varizes esofágicas. Além disso, já que nenhum outro agente vasoativo demonstrou reduzir a mortalidade em estudos isolados ou metanálises, a terlipressina deve ser considerada como agente vasoativo de escolha em casos de tratamento de sangramento agudo de varizes esofágicas.¹

A terlipressina é o único agente vasoativo que sempre demonstrou reduzir a mortalidade em sangramento agudo de varizes esofágicas.¹

Estudos clínicos têm demonstrado que a terlipressina possui eventos adversos menos frequentes e menos severos do que a vasopressina, até mesmo quando a vasopressina é administrada em associação à nitroglicerina.²

A octreotida reduziu o fluxo e a pressão portal por um curto espaço de tempo, enquanto que, os efeitos da terlipressina foram mantidos. Estes resultados sugerem que a terlipressina pode manter os efeitos hemodinâmicos por mais tempo em pacientes com sangramentos por varizes.³

Referências Bibliográficas:

- ¹ Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD002147. Review.
- ² D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. Semin Liver Dis. 1999;19(4):475-505.
- ³ Baik SK et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. Am J Gastroenterol. 2005 Mar;100(3):631-5.

Para a indicação de urgência da síndrome hepatorrenal, estudos comprovam que:

Os pacientes com cirrose e síndrome hepatorrenal do tipo 1 tratados com terlipressina tiveram uma melhora significativa na sua função renal.^{1 e 2}

Foi também demonstrado que a terlipressina está apta a reverter à síndrome hepatorrenal em 60% dos pacientes estudados e esta reversão também está associada a uma melhora na sobrevida do paciente.^{2 e 3}

Estudos clínicos têm demonstrado que a terlipressina é bem tolerada na maioria dos pacientes, sendo que, deve ser utilizada na síndrome hepatorrenal do tipo 1 até que o fígado do paciente seja transplantado.³

Referências Bibliográficas:

- ¹ Colle I et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2002 Aug;17(8):882-8.
- ² Ortega R et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. Hepatology. 2002 Oct;36(4 Pt 1):941-8.
- ³ Moreau R et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. Gastroenterology. 2002 Apr;122(4):923-30.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Inicialmente, a terlipressina apresenta ação por si mesma, porém é convertida por clivagem enzimática em lisina-vasopressina. Doses de 1 e 2 mg reduzem efetivamente a hipertensão portal e causam vasoconstrição. A redução da hipertensão portal e do fluxo sanguíneo é dose-dependente. O efeito de baixas doses é reduzido após 3 horas, enquanto dados hemodinâmicos mostram que 2 mg é mais efetivo que 1 mg, uma vez que a dose maior produz um efeito dependente durante todo o período do tratamento (4 horas).

A terlipressina diminui a hipertensão portal, reduzindo a circulação na zona vascular resultando numa vasoconstrição no território esplâncnico, contraindo os músculos esofágicos levando a compressão das varizes esofágicas. O agente bioativo lisina-vasopressina é liberado pela terlipressina, permanecendo a concentração dentro da faixa terapêutica por um período entre 4 a 6 horas. As ações específicas da terlipressina devem ser avaliadas da seguinte forma:

Sistema gastrointestinal:

A terlipressina aumenta o tônus das células musculares lisas. Devido ao aumento da resistência dos vasos arteriais terminais há redução do fluxo esplâncnico, que acarreta na diminuição da circulação portal. A

contração concomitante da musculatura lisa do intestino leva ao aumento do peristaltismo, enquanto, segundo demonstrações experimentais, a contração dos músculos esofágicos promove constrição das varizes.

Rins:

A terlipressina possui apenas 3% da ação antidiurética da vasopressina natural, o que torna esta atividade irrelevante do ponto de vista clínico. A circulação renal não é alterada de forma significativa se houver normovolemia, sendo aumentada no caso de hipovolemia instalada.

Pressão sanguínea:

O uso da terlipressina provoca efeito hemodinâmico lento, de 2 a 4 horas. Há discreto aumento de pressão arterial sistólica e diastólica. Somente em casos de atherosclerose sistêmica e renal que foi observado aumento mais expressivo da pressão sanguínea.

Coração:

Determinou-se que o uso de terlipressina não possui efeito cardiotóxico até mesmo com a dosagem mais alta. Raramente podem ocorrer arritmias, bradicardia e insuficiência coronariana.

Útero:

Com o uso da terlipressina, a circulação sanguínea do miométrio e do endométrio é muito diminuída.

Pele:

Devido ao efeito vasoconstritor a terlipressina torna a circulação sanguínea da pele diminuída o que ocasiona palidez no corpo e na face do paciente.

O efeito hemodinâmico e o efeito sobre a musculatura lisa são os principais fatores da farmacologia da terlipressina. O efeito central na condição de hipovolemia é um evento adverso desejável em pacientes com hemorragias de varizes esofágicas.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética segue um modelo de dois compartimentos. O tempo de meia vida é aproximadamente 40 minutos, o *clearance* metabólico é aproximadamente 9 mL/kg/min e o volume de distribuição é aproximadamente 0,5 L/kg.

A concentração desejada de lisina-vasopressina no plasma é encontrada após aproximadamente 30 minutos e alcança seu pico em 60 a 120 minutos após a administração de Glypressin®. Devido à 100% de reação cruzada entre terlipressina e lisina-vasopressina, não há nenhum método de radioimunoensaio específico para essas substâncias.

A terlipressina possui pouca atividade farmacológica. O metabólito farmacológico ativo lisina-vasopressina é liberado da terlipressina por protease após a injeção intravenosa. O resto do radical glicil do triglicilnanopeptídeo é liberado sucessivamente.

A média da meia-vida plasmática da terlipressina é de 24 ± 2 minutos. Após uma injeção em *bolus* a terlipressina é eliminada de acordo com a cinética de segunda ordem. Para a fase de distribuição (até 40 minutos), determinou-se a meia-vida plasmática de 12 minutos. O hormônio lisina-vasopressina é liberado lentamente e atinge o pico de concentração após 120 minutos. Apenas 1% da terlipressina injetada pode ser detectada na urina. Isto indica uma degradação quase completa pelas endo e exopeptidases do fígado e do rim.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Glypressin® está contraindicado nos seguintes casos:

- Gravidez;
- Hipersensibilidade à terlipressina ou algum dos outros componentes da fórmula;
- Em pacientes em choque séptico com baixo débito cardíaco.

O tratamento com Glypressin® durante a gravidez é contraindicado. Foi demonstrado que Glypressin® causam contrações uterinas e aumento da pressão intrauterina no início da gravidez pode reduzir o fluxo sanguíneo uterino. Glypressin® podem apresentar efeitos nocivos à gravidez e ao feto.

Estudos em coelhas demonstraram a ocorrência de abortos e malformação após o tratamento com Glypressin®.

Qualquer informação sobre a transferência de Glypressin® para o leite materno é insuficiente, embora a possibilidade de aleitamento materno seja pouco provável em vista da condição médica da paciente.

Este medicamento está classificado na categoria X conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante o tratamento com Glypressin®, a pressão sanguínea, a frequência cardíaca e o balanço de fluidos devem ser monitorados. Em caso de emergência, devem-se considerar os sintomas de hipovolemia antes da hospitalização.

Para evitar a necrose no local da injeção, Glypressin® deve ser administrado por via intravenosa.

Deve-se tomar cuidado no tratamento de pacientes que possuem pressão alta ou doenças cardíacas.

Antes do tratamento da síndrome hepatorrenal:

Assegurar-se que a insuficiência renal aguda do paciente é devido à falência renal funcional e que o paciente não responde a um tratamento de reposição de volume plasmático apropriado.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Glypressin® deve ser utilizado com cautela e sob cuidadoso monitoramento no caso das seguintes doenças: asma brônquica, hipertensão e doenças coronarianas e vasculares (arterioesclerose avançada, doenças cardiovasculares, insuficiência coronariana e arritmia), insuficiência renal.

Também se deve ter cautela no tratamento de idosos, visto que a experiência nesse grupo é pequena. Não há dados disponíveis a respeito de doses recomendadas para essa categoria especial de pacientes.

Este medicamento está classificado na categoria X conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não foram feitos estudos para avaliar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Em razão das condições médicas do paciente, acredita-se que o paciente não tenha condições de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito hipotensor dos beta-bloqueadores não seletivos sobre a veia porta é incrementado pela terlipressina. O tratamento concomitante com indutores de bradicardia como, por exemplo, propofol e sufentanil, poderá causar bradicardia severa e insuficiência cardíaca.

Esses efeitos são devido à inibição reflexa da atividade cardíaca pelo nervo vago, devido à alta pressão sanguínea.

Interações com alimentos e álcool

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de Glypressin® com alimentos e álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Glypressin® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e em local seco, em sua embalagem original; nestas condições permanece viável para uso durante 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico:

Frasco-ampola incolor contendo pó liofilizado.

Ampola de diluente incolor contendo diluente.

Características organolépticas:

Pó liofilizado: branco ou quase branco.

Diluente: líquido incolor e transparente.

A solução reconstituída deve ser clara e livre de material não dissolvido.

Após preparo, manter em temperatura refrigerada (entre 2°C e 8°C) por até 24 horas ou manter em temperatura ambiente por até 12 horas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar:

- 1) Abrir a ampola do diluente.
- 2) Com o auxílio de uma agulha e seringa esterilizada aspirar todo o conteúdo (5 mL) e transferir para o frasco-ampola com o pó liofilizado de Glypressin®.

A concentração de Glypressin® após a reconstituição com a ampola de diluente é de 0,2 mg de acetato de terlipressina / mL e o volume final da solução reconstituída é de cerca de 5 mL.

A reconstituição deve ser feita utilizando o líquido diluente que acompanha a embalagem.

Pode-se realizar uma diluição adicional de até 10 mL com solução de cloreto de sódio isotônica estéril.

Para evitar necrose no local da injeção, esta deve ser administrada por via intravenosa.

Glypressin® não deve ser administrado por bolsa de infusão.

Posologia:

Para o tratamento de urgência das hemorragias digestivas por varizes esofágicas:

Inicialmente, uma dose intravenosa por injeção em *bolus* de 1,0 a 2,0 mg de Glypressin® administrada lentamente e com o controle da pressão sanguínea e da frequência cardíaca.

A dose de manutenção é de 1,0 a 2,0 mg de Glypressin®, de acordo com a variação do peso do paciente: 1,0 mg de Glypressin® para pacientes com até 50 kg, 1,5 mg para pacientes entre 50 a 70 kg ou 2,0 mg para pacientes com mais de 70 kg.

O valor padrão da dose diária máxima de Glypressin® é de 120 a 150 mcg/kg do peso corpóreo. Para uma pessoa adulta de 70 kg de peso corpóreo, isto corresponde a uma dose de 8 a 9 frascos por dia, para ser administrada em intervalos de 4 horas.

O tratamento é continuado até que o sangramento tenha sido controlado por 24 horas e a duração do tratamento poderá estender-se por 2 a 3 dias, se necessário.

Para o tratamento de urgência da síndrome hepatorrenal:

Antes de iniciar o tratamento com Glypressin® assegurar-se que a insuficiência renal aguda do paciente é devido à falência renal funcional e que o paciente não responde a um tratamento de reposição de volume plasmático apropriado.

Injeção em *bolus* de 0,5 a 2,0 mg de Glypressin® a cada 4 horas, administrada por via intravenosa em velocidade lenta.

A suspensão do uso de Glypressin® pode ser considerada se, ao final de 3 dias de tratamento, não ocorrer a diminuição da creatinina sérica (um componente da urina presente no sangue). Para as demais situações, o tratamento com Glypressin® deverá continuar até obtenção da creatinina sérica inferior a 130 mcmol/litro ou de uma diminuição de pelo menos 30% da creatinina sérica em relação ao valor medido no momento do diagnóstico da síndrome hepatorrenal. Em média, o tratamento tem a duração de 10 dias.

Estudos clínicos comprovaram que o tratamento de urgência da síndrome hepatorrenal possui uma resposta mais adequada quando Glypressin® é administrado concomitantemente com a albumina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): cefaleia; bradicardia; palidez da face e do corpo; vasoconstrição periférica, isquemia periférica, hipertensão; dor abdominal transitória; e diarréia transitória.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): hiponatremia (caso não ocorra monitoramento de fluidos); fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquicardia, dor no peito, infarto do miocárdio, excesso de fluido com edema pulmonar; isquemia intestinal; cianose periférica; náusea transitória; vômito transitório; falta de ar; necrose no local da injeção; vermelhidão

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): dispneia.

Frequência não estimada: insuficiência cardíaca, Torsade de point, necrose da pele, hipertonia uterina, redução do fluxo sanguíneo uterino.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A dose recomendada de Glypressin® não deve ser excedida, com risco sérios de efeitos adversos circulatórios, que dependem da dose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS – 1.2876.0006

Farm. Resp.: Helena Satie Komatsu - CRF/SP 19.714

Fabricado por (pó liófilo): Ferring GmbH

Kiel, Alemanha

Fabricado por (diluente): Haupt Pharma Wülfing GmbH

Gronau, Alemanha

Embalado por: Ferring International Center SA - FICSA

St. Prex, Suíça

Importado comercializado e registrado por:

Laboratórios Ferring Ltda.

Praça São Marcos, 624

05455-050 – São Paulo – SP

CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com.br

CCDS 2010/07_v02_B



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação / petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula	02/12/2013	02/12/2013	NA