

Glypressin[®] **acetato de terlipressina**

Pó liofilizado contendo 1 mg por frascoampola para injeção intravenosa após reconstituição com uma ampola de líquido diluente, contendo 5 ml.

APRESENTAÇÕES

Embalagem com 1 ou 5 frascosampola contendo acetato de terlipressina e 1 ou 5 ampolas de diluente.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Ingredientes ativos

Cada frascoampola de pó liofilizado contém 1,0 mg de acetato de terlipressina (correspondente a 0,86 mg de terlipressina)

Ingredientes inativos

Cada frascoampola de pó liofilizado contém manitol e ácido clorídrico.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

Como este medicamento funciona?

Glypressin[®] é um análogo da vasopressina que, após reconstituição (diluição do pó liofilizado no líquido diluente), é administrado intravenosamente. Age na diminuição da pressão sanguínea portal nos pacientes que apresentam hipertensão portal. Esta redução ocorre devido a uma vasoconstrição (redução de sangue nos vasos sanguíneos) no território esplâncnico (região das vísceras). Sua presença no sangue é detectável em 30 minutos, e o seu efeito máximo ocorre entre 60 e 120 minutos após a sua aplicação.

Por que este medicamento foi indicado?

Glypressin[®] é indicado para o tratamento de urgência das hemorragias digestivas por varizes esofágicas e no tratamento de urgência da síndrome hepatorenal.

Quando não devo usar este medicamento?

Contraindicações

Glypressin[®] é contraindicado durante a gravidez e em casos de choque séptico.

Glypressin[®] deve ser utilizado com cautela e sob cuidadoso monitoramento nas seguintes doenças: asma brônquica, pressão alta, problemas cardíacos e insuficiência renal.

Precauções e Advertências

No caso do paciente apresentar alguma das doenças listadas no item “Contraindicações” acima, Glypressin[®] deve ser utilizado com atenção redobrada.

Antes do tratamento da síndrome hepatorenal: 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.

Durante o tratamento com Glypressin[®] a pressão sanguínea, a frequência cardíaca e o balanço de líquidos devem ser monitorados em unidades de tratamento intensivo. Em caso de emergência, devem-se considerar os sintomas de deficiência do volume sanguíneo antes da hospitalização.

Interações medicamentosas

O tratamento concomitante com medicamentos que são conhecidos por reduzirem o batimento cardíaco (indutores de bradicardia) como, por exemplo, propofol e sufentanil, poderão causar bradicardia severa.

O efeito hipotensor dos beta-bloqueadores não seletivos sobre a veia porta é incrementado pela terlipressina.

Alterações nos exames laboratoriais

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de Glypressin[®] em exames laboratoriais.

Pacientes idosos

Em caso de pacientes idosos devem-se tomar maiores cuidados.

Gravidez e Lactação

O tratamento com Glypressin[®] durante a gravidez é proibido, pois a terlipressina pode causar abortos espontâneos. Tem sido relatada má-formação do feto nos estudos em coelhas e, portanto, não pode ser excluída a possibilidade de má-formações em humanos.

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.

“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS”.

“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM MEDICAMENTO”.

“NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ E A LACTAÇÃO”.

“NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO À SUA SAÚDE”.

Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico

Pó liofilizado: pastilha branca ou quase branca.

Solução injetável: líquido incolor e transparente.

Características organolépticas (propriedades que afetam os sentidos e o organismo)

Veja aspecto físico.

O pó deve ser dissolvido com o diluente do produto e administrado lentamente pela via intravenosa. Glypressin® deve ser administrado exclusivamente pela via intravenosa, pois, a passagem extravasosa do produto pode provocar necrose cutânea. Pode-se realizar uma diluição adicional de até 10 ml com solução de cloreto de sódio isotônica estéril.

Após a reconstituição do pó liofilizado com o diluente, Glypressin® é estável por 24 horas em temperatura refrigerada (entre 2°C e 8°C) ou por 12 horas em temperatura ambiente.

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® administrado 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 hepatorenal:

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. É aconselhável a suspensão do uso de Glypressin® se, ao final de 3 dias de tratamento, não ocorrer à 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 hepatorenal. Em média, o tratamento tem a duração de 10 dias.

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

“SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO”.

“NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO”.

“NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO”.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Durante a terapia com Glypressin[®], podem ocorrer as seguintes reações adversas: Palidez da face e do corpo; leve aumento da pressão sanguínea, que é mais comum em pacientes com pressão alta.

Raramente podem ocorrer problemas cardíacos.

Ocasionalmente pode ocorrer dor de cabeça e em casos isolados feridas e dor no local da injeção.

Glypressin[®] pode levar a dor abdominal; náusea; diarreia e evacuação espontânea.

Em casos isolados pode levar a falta de ar.

Podem ocorrer convulsões e problemas na circulação do sangue no útero.

Em casos raros podem ocorrer hiponatremia (concentração baixa de sódio no sangue) e hipocalcemia (concentração baixa de cálcio no sangue).

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Normalmente, devido às propriedades de Glypressin[®], não é provável ocorrer a superdosagem. Atenção especial deve ser dada a pacientes com pressão alta (ver o item “Contraindicações”).

Onde e como devo guardar este medicamento?

Glypressin[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C), nestas condições permanece viável para uso durante 2 anos a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

Características Farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

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 lisinavasopressina 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 aterosclerose sistêmica e renal que foi observado aumento mais expressivo da pressão sanguínea.

Coração:

Determinou-se que o uso de terlipressina não possui efeito cardiotoxico 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 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 triglicilnapeptídeo 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 2ª 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.

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 meta-análises, 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 D.C. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. The Cochrane Library, 2006.

² D' Amico, G; Pagliaro, L.; Bosch, J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. Seminars in Liver Disease, 1999.

³ Baik, S.K.; et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. American Journal of Gastroenterology, 2005.

Para a indicação de urgência da síndrome hepatorenal:

Estudos comprovam que:

Os pacientes com cirrose e síndrome hepatorenal 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 a síndrome hepatorenal 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 hepatorenal do tipo 1 até que o fígado do paciente seja transplantado.³

Referências Bibliográficas:

¹ Colle I.; Durand F.; Pessione F.; Rassiati E.; Bernuau J.; Barrière E.; Lebec D.; Valla D.; Moreau R. Liver Cirrhosis and Type 1 hepatorenal syndrome. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2002.

² Ortega R.; Ginès P.; Uriz J.; Cárdenas A.; Calahorra B.; De Las Heras E D.; Guevara M.; Bataller R.; Jiménez W.; Arroyo V. e Rodés J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. Hepatology, 2002.

³ Moreau R. et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. Gastroenterology, 2002.

Indicações

Glypressin[®] é indicado para o tratamento de urgência das hemorragias digestivas por varizes esofágicas e no tratamento de urgência da síndrome hepatorenal.

Contraindicações

Glypressin[®] é contraindicado durante a gravidez e em casos de choque séptico.

Devido ao seu efeito sobre a musculatura lisa, a terlipressina pode causar abortos espontâneos durante os primeiros três meses. Além disso, a má-formação do feto tem

sido relatada em estudos com coelhas e, portanto, não pode ser excluída a possibilidade de má-formações em humanos.

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.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto:

O pó deve ser reconstituído com o diluente do produto e administrado lentamente pela via intravenosa. Glypressin[®] deve ser administrado exclusivamente pela via intravenosa, pois, a passagem extravasosa do produto pode provocar necrose cutânea. Pode-se realizar uma diluição adicional de até 10 ml com solução de cloreto de sódio isotônica estéril.

Após a reconstituição do pó liofilizado com o diluente, Glypressin[®] é estável por 24 horas em temperatura refrigerada (entre 2°C e 8°C) ou por 12 horas em temperatura ambiente.

Posologia

Para o tratamento de urgência das hemorragias digestivas de 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 hepatorenal:

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. É aconselhável a suspensão do uso de Glypressin[®] se, ao final de 3 dias de tratamento, não ocorrer a diminuição da creatinina sérica. 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 hepatorenal. Em média, o tratamento tem a duração de 10 dias.

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

Precauções e advertências

No caso do paciente apresentar alguma das doenças listadas no item “Contraindicações”, Glypressin[®] deve ser administrado com atenção redobrada.

Antes do tratamento da síndrome hepatorenal:

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.

Durante o tratamento com Glypressin[®] a pressão sanguínea, a frequência cardíaca e o balanço de fluidos devem ser monitorados em unidades de tratamento intensivo. Em caso de emergência, devem-se considerar os sintomas de deficiência de volume sanguíneo antes da hospitalização.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Em caso de pacientes idosos devem-se tomar maiores cuidados.

Não há experiência do uso de Glypressin[®] em crianças.

O tratamento com Glypressin[®] durante a gravidez é proibido, pois a terlipressina pode causar abortos espontâneos. Tem sido relatada má-formação do feto em estudos com coelhas e portanto, não pode ser excluída a possibilidade de má-formações em humanos.

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.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Não é aplicável em razão das condições médicas do paciente.

Interações medicamentosas:

O tratamento concomitante com indutores de bradicardia como, por exemplo, propofol e sufentanil, poderá causar bradicardia severa.

O efeito hipotensor dos beta-bloqueadores não seletivos sobre a veia porta é incrementado pela terlipressina.

Reações adversas

Durante a terapia com Glypressin[®], podem ocorrer as seguintes reações adversas:

Devido ao efeito vasoconstritor, podem ocorrer palidez da face e do corpo; leve aumento da pressão sanguínea, que é mais comum em pacientes com hipertensão.

Raramente podem ocorrer arritmia, bradicardia e insuficiência coronariana.

Ocasionalmente pode ocorrer cefaleia e em casos isolados necrose no local da injeção.

Devido ao seu efeito de contração, Glypressin[®] pode aumentar o movimento peristáltico que pode levar a dor abdominal, náusea, diarreia e evacuação espontânea.

Em casos isolados, a contração da musculatura brônquica pode levar à dispneia.

Podem ocorrer contrações uterinas devido a distúrbios circulatórios no miométrio e endométrio.

Apesar de a terlipressina possuir 3% da ação antidiurética da vasopressina natural, em casos raros pode ocorrer hiponatremia e hipocalcemia, especialmente em pacientes com distúrbio de fluidos.

Em caso de superdose

Normalmente, devido às propriedades de Glypressin[®], não é provável ocorrer a superdosagem. Atenção especial deve ser dada a pacientes com hipertensão (ver o item “Contraindicações”)

Armazenagem

Glypressin[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C); nestas condições permanece viável para uso durante 2 anos a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Após a reconstituição do pó liofilizado com o diluente, Glypressin[®] é estável por 24 horas em temperatura refrigerada (entre 2°C e 8°C) ou por 12 horas em temperatura ambiente.

Lote, data de fabricação e validade: vide embalagem do produto

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.2876.0006

Farmacêutico Responsável: Helena Satie Komatsu

CRF/SP: 19.714

Fabricado por (pó liofilizado): Ferring GmbH

Wittland 11 D-24109, Kiel-Alemanha

Fabricado por (diluente): Haupt Pharma Wülfig GmbH

Bethelner Landstraße 18, D-931028 – Gronau, Alemanha

Embalado por: Ferring International Center SA - FICSA

Chemin de la Vergognausaz, 1162 St. Prex, Suíça

Importado e distribuído por: Laboratórios Ferring Ltda.

Praça São Marcos, 624

05455-050 - São Paulo –SP

CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800-7724656

