

acetato de terlipressina

Medicamento genérico de lei nº 9787, de 1999

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: acetato de terlipressina

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 1 ou 10 frascos ampola de 1 mg de acetato de terlipressina – pó liofilizado.

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 acético

A concentração da solução reconstituída de acetato de terlipressina é 0,2 mg/mL.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Acetato de terlipressina é destinado ao tratamento de urgência das hemorragias digestivas por varizes esofágicas¹ e ao tratamento da síndrome hepatorenal do tipo 1, caracterizada por insuficiência renal aguda em pacientes com cirrose severa e ascite.

1CID: Varizes esofágicas sangrantes

2CID: Síndrome hepatorenal

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 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 à 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 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

Grupo farmacoterapêutico: Hormônios hipofisários de lobo posterior (vasopressina e análogos).
Código ATC: H01B A04

A terlipressina (trigliceril-lisina-vasopressina) é um análogo sintético do hormônio pituitário posterior natural vasopressina.

A terlipressina é um pró-fármaco com atividade parcial intrínseca por si só. A terlipressina é transformada no metabólito totalmente ativo lisina-vasopressina (LVP) por clivagem enzimática. LVP permanece dentro da faixa de concentração terapêutica por um período de 4-6 horas.

Doses de 1 e 2 mg de acetato de terlipressina 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 produz um efeito dependente durante todo o período de 4 – 6 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 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 farmacocinética segue um modelo de dois compartimentos com uma fase rápida de distribuição.

Absorção:

A terlipressina é administrada por via intravenosa, resultando em exposição sistêmica instantânea, sem necessidade de absorção.

Distribuição:

Em pacientes com cirrose hepática com ou sem síndrome hepatorenal, o volume de distribuição está na faixa entre 0,2 e 0,5 l / kg.

Biotransformação:

A concentração do metabólito ativo, lisina-vasopressina, começa a aumentar aproximadamente 30 minutos após a administração em bolus de terlipressina e os níveis máximos são atingidos entre 60 e 120 minutos após a administração de terlipressina.

Eliminação:

A meia-vida de eliminação da terlipressina é de aproximadamente 40 minutos em pacientes com cirrose hepática com e sem síndrome hepatorenal e a depuração relatada está na faixa entre 5 e 9 ml / kg / min.

Linearidade:

A terlipressina demonstrou um aumento proporcional aproximado e dependente da dose na exposição total (AUC) após uma única injeção i.v. injeções em indivíduos saudáveis (n = 2-14 indivíduos por grupo de dose) em uma faixa de dose entre 5 e 30 µg / kg.

Dados pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e de dose repetida e genotoxicidade. Em dosagens relevantes para humanos, os únicos efeitos observados em animais foram os atribuíveis à atividade farmacológica da terlipressina. Não há dados farmacocinéticos disponíveis em animais para comparar com humanos as concentrações plasmáticas nas quais esses efeitos ocorreram, mas como a via de administração foi intravenosa, uma exposição sistêmica substancial em múltiplos das dosagens humanas máximas pode ser presumida para os estudos em animais.

Um estudo embrio-fetal em ratos não demonstrou efeitos adversos da terlipressina, mas em coelhos ocorreram abortos, provavelmente relacionados à toxicidade materna, e houve anomalias de ossificação em um pequeno número de fetos e um único caso isolado de fenda palatina.

Num estudo de fertilidade em ratos, o acasalamento de machos tratados com terlipressina com fêmeas não tratadas não teve efeito no número de acasalamentos e na frequência de inseminação, mas conduziu a uma diminuição do tamanho da ninhada pós-natal. Atrofia testicular e distúrbios de espermiogênese observados em ratos machos tratados com terlipressina por 3 semanas não puderam ser confirmados. Da mesma forma, nenhum efeito testicular foi observado em qualquer outro estudo de toxicidade de dose repetida em ratos e cães.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com terlipressina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Acetato de terlipressina é contraindicado nos seguintes casos:

- Gravidez;
- Hipersensibilidade à terlipressina ou algum dos outros componentes da fórmula;
- Em pacientes em choque séptico com baixo débito cardíaco;
- Em pacientes com doença cardiovascular isquêmica atual ou recente (nos últimos 3 meses).

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

Estudos em coelhas demonstraram a ocorrência de abortos e malformação após o tratamento com Acetato de terlipressina.

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 acetato de terlipressina, o monitoramento da pressão sanguínea, ECG, frequência cardíaca e balanço de fluidos, incluindo os níveis séricos de sódio e potássio devem ser realizados. Em caso de emergência, devem-se considerar os sintomas de hipovolemia antes da hospitalização.

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

Deve-se ter cuidado também em pacientes com história de doença cardiovascular isquêmica, pois a terlipressina pode induzir isquemia.

Reação no local da injeção:

Para evitar a necrose no local da injeção, acetato de terlipressina deve ser administrado por via intravenosa.

Antes do tratamento da síndrome hepatorenal:

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

Torção de Pontas:

Durante os ensaios clínicos e experiência pós-comercialização, foram notificados vários casos de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares, incluindo Torção de pontas (ver seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Na maioria dos casos, os pacientes apresentaram fatores predisponentes, como prolongamento basal do intervalo QT, anormalidades eletrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia) ou medicamentos com efeito concomitante no prolongamento QT. Portanto, deve-se ter extremo

cuidado no uso de terlipressina em pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT, anormalidades eletrolíticas ou medicamentos concomitantes que podem prolongar o intervalo QT (ver seção **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Cuidados e advertências para populações especiais:

Acetato de terlipressina deve ser utilizado com cautela e sob cuidadoso monitoramento no caso das seguintes doenças: pulmonares, asma brônquica, cardíacas, hipertensão, doenças coronarianas e vasculares (arteriosclerose avançada, doenças cardiovasculares, insuficiência coronariana e arritmia) e insuficiência renal.

Também deve-se ter cautela no tratamento de idosos, visto que a experiência nesse grupo é pequena.

Não há dados disponíveis a respeito de doses recomendadas para população idosa e/ou pediátrica.

Fertilidade:

Não existem dados em humanos disponíveis sobre os efeitos da terlipressina na fertilidade. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos da terlipressina na fertilidade masculina (ver seção **3. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**). Estudos em coelhas demonstraram a ocorrência de abortos espontâneos e malformação após o tratamento com acetato de terlipressina. Qualquer informação sobre a transferência de acetato de terlipressina para o leite materno é insuficiente, embora a possibilidade de aleitamento materno seja pouco provável em vista da condição médica da paciente.

A excreção pelo leite ainda não foi estudada em animais, porém não se pode excluir a possibilidade de risco para a criança amamentada. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar o tratamento com acetato de terlipressina deve ser tomada analisando o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mãe.

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 betabloqueadores 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.

A terlipressina pode desencadear torção de pontas (ver seções **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Portanto, extremo cuidado deve ser exercido no uso de terlipressina em pacientes com medicamentos concomitantes que podem prolongar o intervalo QT, como antiarrítmicos de classe IA e III, eritromicina, certos anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos ou medicamentos que podem causar hipocalcemia ou hipomagnesemia (por exemplo, alguns diuréticos)

Interações com alimentos e álcool

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Acetato de terlipressina deve ser armazenado e sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), protegido da Luz e em sua embalagem original.

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.

Caraterísticas organolépticas:

Pó liofilizado: branco ou quase branco.

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

Após preparo, a solução reconstituída deve ser usada imediatamente.

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:

Com o auxílio de uma agulha e seringa esterilizada aspirar 5 mL de cloreto de sódio 0,9%. Transferir 5mL para o frasco-ampola com o pó liofilizado de acetato de terlipressina. Aspirar todo conteúdo do frasco-ampola. A concentração de acetato de terlipressina após reconstituição é de 0,2mg de acetato de terlipressina/mL e o volume final da solução reconstituída é de cerca de 5 mL.

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

Acetato de terlipressina 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 acetato de terlipressina 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 acetato de terlipressina, de acordo com a variação do peso do paciente: 1,0 mg de acetato de terlipressina 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 acetato de terlipressina 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 acetato de terlipressina assegurar 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 acetato de acetato a cada 4 horas, administrada por via intravenosa em velocidade lenta.

A suspensão do uso de acetato de terlipressina 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 acetato de terlipressina deverá continuar até obtenção da creatinina sérica inferior a 130 mcmmol/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 acetato de terlipressina é administrado concomitantemente com a albumina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos mais comuns reportados nos estudos clínicos (frequência de 1-10%) são palidez, aumento na pressão cardíaca, dor abdominal, náusea, diarreia e dor de cabeça.

O efeito antidiurético da terlipressina pode causar hiponatremia, a não ser que o balanço de fluidos seja controlado.

Classificação Sistema-Órgão - MedDr	Muito Comum (>1/10)	Comum (>1/100 e ≤ 1/10)	Não-Comuns (≥1/100 e ≤1/10)
Distúrbio metabólicos e nutricionais		Hiponatremia	
Distúrbio do Sistema Nervoso	Cefaleia		
Distúrbios cardíacos	Bradicardia	Fibrilação Arterial Extra-sístole Ventricular Taquicardia Infarto do Miocárdio Torção de pontas Falência cardíaca Cianose	
Distúrbios vasculares	Palidez Vasoconstrição Hipertensão Isquemia periférica	Onda de Calor	
Distúrbios respiratórios, torácicos e no Mediastino	Rubor	Falência Respiratória Dificuldade Respiratória Edema Pulmonar	Dispneia
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal Diarreia	Náusea Vômito Isquemia epitelial	
Distúrbios cutâneos e subcutâneos		Necrose epitelial	
Condições de Gravidez, puerpério e perinatal		Hipertonia uterina Isquemia uterina	
Distúrbios gerais e condições de administração	Eventos adversos no local de administração	Necrose no local da injeção Dor no peito	

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A dose recomendada de acetato de terlipressina para a população de paciente específica não deve ser excedida, com risco sério de efeitos adversos circulatórios, que dependem da dose.

Pacientes que possuam hipertensão conhecida que apresentarem pressão sanguínea elevada podem tê-la controlada com a administração de 150mcg de clonidina intravenosa. Bradicardias que requerem tratamento devem ser manejadas com atropina.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 193570005

Farm. Resp.: Germano Mackrodt – CRF-RJ nº 5727

Fabricado por: Hybio Pharmaceutical Co., Ltd
2nd Luhui Rd, Kengzi Jinsha Community, Pingshan
Shenzhen – China, República popular

Importado por: Volpharma Distribuidora de Produtos Hospitalares e Farmacêuticos Ltda
Estrada da Pedra, nº 5.200 – Guaratiba - Rio de Janeiro- RJ
C.N.P.J. 14.665.928/0001-08

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA


0800 887 1649



Esta bula foi harmonizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em: 20/10/2017

