



Glypressin[®]

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

Glypressin[®] Pronto para Uso

**Laboratórios Ferring Ltda.
Solução Injetável
0,12 mg/mL**

acetato de terlipressina**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso
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.

Glypressin® Pronto para Uso:

Solução injetável de 0,12 mg/mL de acetato de terlipressina disponível em embalagens com 1 ampola com 8,5 mL de solução.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Glypressin®:**

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.

Glypressin® Pronto para Uso:

Cada mL de solução injetável contém:

acetato terlipressina0,12 mg

(equivalente a 0,1 mg de terlipressina base livre)

Excipientes: cloreto de sódio, ácido acético, acetato de sódio triidratado e água para injetáveis.

Cada ampola de 8,5 mL contém 1 mg de acetato de terlipressina (equivalente a 0,85 mg de terlipressina).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso estão destinados ao tratamento de urgência decorrente de hemorragia digestiva por varizes esofágicas¹ e ao tratamento da síndrome hepatorenal do tipo 1, caracterizada por insuficiência renal aguda em pacientes com cirrose avançada e ascite.

¹CID 10 – I85.0: Varizes esofágicas sangrantes

²CID 10 – K76.7: Síndrome hepatorenal

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para a indicação de tratamento de urgência da hemorragia digestiva por varizes esofágicas, estudos comprovam que:

Tendo como base uma diminuição 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 no tratamento de sangramento agudo de varizes esofágicas.¹

A terlipressina é o único agente vasoativo que sempre demonstrou redução da 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 octeotida reduziu o fluxo sanguíneo e a pressão portal por um curto espaço de tempo, enquanto 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, Rokey 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 tratamento da síndrome hepatorenal, estudos comprovam que:

Os pacientes com cirrose e síndrome hepatorenal do tipo 1 (SHR-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 SHR-1 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 e deve ser utilizada na SHR-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

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.

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 h, enquanto dados hemodinâmicos mostram que 2 mg é mais efetivo que 1 mg, uma vez que produz um efeito sustentado durante todo o período de 4 – 6 h.

A terlipressina diminui a hipertensão portal, reduzindo a circulação na zona vascular, resultante da vasoconstrição no território esplâncnico, também contrai os músculos esofágicos, levando à 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 h.

As ações específicas da terlipressina devem ser avaliadas da seguinte forma:

Sangramento de varizes esofágicas: A fisiopatologia do sangramento de varizes esofágicas é causada pelas alterações hemodinâmicas induzidas pela hipertensão portal, levando ao redirecionamento do fluxo sanguíneo para os vasos sanguíneos nas paredes (lâmina própria, submucosa) das regiões gástrica superior e esofágica inferior, resultando no desenvolvimento de varizes esofágicas. A terlipressina e os seus metabolitos exercem os seus efeitos através do receptor da vasopressina-1a no músculo liso vascular para induzir vasoconstrição arterial esplâncnica, o que resulta na diminuição da pressão portal. Consequentemente, observa-se melhora da função circulatória sistêmica e redistribuição do volume sanguíneo arterial efetivo.

Síndrome hepatorenal tipo 1: A fisiopatologia da SHR-1 é causada pelas alterações hemodinâmicas induzidas pela hipertensão portal observadas na cirrose avançada. A terlipressina e os seus metabolitos exercem os seus efeitos através do receptor da vasopressina-1a no músculo liso vascular para induzir vasoconstrição arterial esplâncnica, o que resulta na diminuição da pressão portal. Consequentemente, observa-se uma melhora da função circulatória sistêmica e uma redistribuição do volume sanguíneo arterial efetivo. A redução da pressão portal juntamente com a melhora da circulação sistêmica leva à supressão da atividade do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático, que são os principais desencadeadores da vasoconstrição renal excessiva, que causa a SHR-1.

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 antiurética 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 h. 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 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 diminui a circulação sanguínea da pele, 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 hemorragia 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.

Distribuição: Em pacientes com cirrose hepática com ou sem síndrome hepatorenal, a média do volume de distribuição relatado está na faixa entre 0,2 a 0,5 L/kg em 2 estudos clínicos.

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

Eliminação: A meia-vida de eliminação terminal da terlipressina é de aproximadamente 40 min. em pacientes com cirrose hepática com e sem síndrome hepatorenal e a depuração média relatada está na faixa de 5 a 9 mL/kg/min em 2 estudos clínicos.

Linearidade: A terlipressina demonstrou um aumento proporcional aproximado e dependente da dose na exposição total (AUC) após uma única injeção IV 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

Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso estão contraindicados nos seguintes casos:

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

Foi demonstrado que Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso causam contrações uterinas e o aumento da pressão intrauterina no início da gravidez pode reduzir o fluxo sanguíneo uterino. Este medicamento pode apresentar efeitos nocivos à gravidez e ao feto.

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

APENAS PARA A SHR-1

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 ao tratamento de reposição de volume plasmático apropriado.

Insuficiência renal: O acetato de terlipressina deve ser evitado em pacientes com disfunção renal avançada, por exemplo, creatinina basal no soro ≥ 442 µmol/L (5,0 mg/dL), o uso de acetato de terlipressina para o tratamento de SHR-1 deve ser feito quando for avaliado que o benefício sobrepõe os riscos. Redução da eficácia na reversão da SHR-1, aumento do risco de eventos adversos e aumento da mortalidade nesse grupo de pacientes foram observados em estudos clínicos.

Insuficiência hepática: O acetato de terlipressina deve ser evitado em pacientes com doenças hepáticas graves definidas como casos agudos em doença hepática crônica (ACLF – Acute on Chronic Liver Failure) grau 3 e/ou escore

de modelo de estágio final de doença hepática (MELD – Model for End-stage Liver Disease) ≥ 39 , o uso de acetato de terlipressina para o tratamento da SHR-1 deve ser feito quando for avaliado que o benefício sobrepe os riscos. Redução da eficácia na reversão da SHR-1, aumento do risco de falência respiratória, e aumento da mortalidade nos pacientes deste grupo foram observados em estudos clínicos.

Eventos respiratórios: Casos fatais de falência respiratória, incluindo falência respiratória devido a excesso de fluido, foram relatados em pacientes tratados com acetato de terlipressina para a SHR-1.

Pacientes com novos episódios de dificuldades respiratórias ou piora da doença respiratória devem ser estabilizados antes de receber a primeira dose de acetato de terlipressina.

Deve-se tomar cuidado quando o acetato de terlipressina for administrado com a albumina humana como parte do tratamento padrão da SHR-1. No caso de sinais ou sintomas de insuficiência respiratória ou excesso de fluidos, a redução da dose de albumina humana deve ser considerada. Se os sintomas forem graves ou não resolvidos, o tratamento com acetato de terlipressina deve ser descontinuado.

Sepse/Choque séptico: Casos de sepse/choque séptico, incluindo casos fatais, foram relatados em pacientes com SHR-1. A associação causal com acetato de terlipressina não foi estabelecida. Pacientes devem ser monitorados diariamente para qualquer sinal ou sintoma sugestivo de infecção.

PARA TODAS AS INDICAÇÕES

Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso devem ser utilizados 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 renal e arritmia.

Monitoramento durante o tratamento: Durante o tratamento, o monitoramento da pressão sanguínea, ECG ou frequência cardíaca, saturação de oxigênio e balanço de fluidos, incluindo os níveis séricos de sódio e potássio devem ser realizados. Em caso de emergência, deve-se considerar os sintomas de hipovolemia antes da hospitalização.

Pacientes com doenças cardiovasculares e pulmonares: Deve-se ter cuidado em pacientes com doenças cardiovasculares, cardiovasculares isquêmica e pulmonares, pois a terlipressina pode induzir isquemia e congestão pulmonar vascular.

Também deve-se tomar cuidado no tratamento de pacientes que possuem pressão alta.

Pacientes com choque séptico: Em pacientes com choque séptico com baixo débito cardíaco o acetato de terlipressina não deve ser utilizado.

Reação no local da injeção: Para evitar a necrose no local da injeção, deve-se administrar por via intravenosa.

Necrose tecidual: Durante a experiência pós-mercado com acetato de terlipressina, vários casos de isquemia cutânea e necrose não relacionada ao local de aplicação foram relatados. Pacientes com diabetes mellitus e obesidade parecem ter maior tendência a esta reação. Logo, deve-se ter atenção ao administrar acetato de terlipressina nestes pacientes.

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**).

Crianças e idosos: Deve-se ter cautela no tratamento de crianças e idosos, visto que a experiência nesse grupo é limitada.

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 Glypressin® ou Glypressin® Pronto para Uso.

Qualquer informação sobre a transferência de Glypressin® ou Glypressin® Pronto para Uso 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 Glypressin® ou Glypressin® Pronto para Uso deve ser tomada analisando o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mãe.

Atenção: Uma ampola de Glypressin® Pronto para Uso contém 30,7 mg de sódio, equivalente à 1,5% do consumo diário máximo recomendado pela OMS (2 g de sódio por adulto). Isso deve ser levado em consideração para pacientes em dietas com restrição de sódio.

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 mesmo 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 Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso 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.

Glypressin® Pronto para Uso deve ser armazenado em temperatura refrigerada (entre 2°C e 8°C) e 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.

Para Glypressin®: Características físicas e organolépticas: Pó liofilizado: branco ou quase branco em frasco-ampola incolor. Diluente: líquido incolor e transparente em ampola incolor. A solução reconstituída deve ser clara e livre de material não dissolvido.

Após preparo, a solução reconstituída deve ser usada imediatamente.

Para Glypressin® Pronto para Uso: Características físicas e organolépticas: Solução límpida e incolor.

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 PREPARO

Para Glypressin®:

1) Abra 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-se 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.

Para Glypressin® Pronto para Uso:

Glypressin® Pronto para Uso deve ser inspecionado visualmente antes da administração, para detectar se existe qualquer variação do aspecto físico.

A administração deve ser realizada por via intravenosa.

Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso não devem ser administrados por bomba de infusão.

POSOLOGIA

- Para o tratamento de urgência da hemorragia digestiva 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 e 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 h.

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

- Para o tratamento 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.

A suspensão do uso de Glypressin® pode ser considerada 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 133 mcmmol/L (< 1,5 mg/dL) ou de uma diminuição de pelo menos 30% da creatinina sérica em relação ao valor medido no momento do diagnóstico da SHR-1. Em média, o tratamento tem a duração de 10 dias. Estudos clínicos comprovaram que o tratamento da SHR-1 possui uma resposta mais adequada quando Glypressin[®] é administrado concomitantemente com a albumina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos mais frequentemente reportados nos estudos clínicos são, aumento na pressão arterial, dor abdominal, náusea, diarreia, palidez, dispnéia (para SHR-1), insuficiência respiratória (para SHR-1) vômitos, dor de cabeça e bradicardia.

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

Lista de Eventos Adversos: algumas reações podem aparecer duas vezes na tabela, já que as frequências estimadas podem se diferenciar entre as indicações. Classificação Sistema Órgão – MedDRA: Muito Comum ($\geq 1/10$); Comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$), Incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$) e frequência desconhecida^a.

Infecções e Infestações: Comum: sepsis/ choque séptico^{b,c}.

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais: Comum: hiponatremia.

Distúrbios do Sistema Nervoso: Muito Comum: cefaleia.

Distúrbios Cardíacos: Muito Comum: bradicardia; Comum: dor no peito, fibrilação atrial, extra-sístole ventricular^d, taquicardia, infarto do miocárdio, torção de pontas, falência cardíaca.

Distúrbios Vasculares: Muito Comum: palidez, vasoconstrição, hipertensão, isquemia periférica; Comum: cianose e onda de calor.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e no Mediastino: Muito Comum: rubor, falência respiratória^b, dispnéia^b; Comum: dificuldade respiratória^b, edema pulmonar^b e dispnéia^c; Incomum: dificuldade respiratória^c, falência respiratória^c e edema pulmonar^c.

Distúrbios Gastrointestinais: Muito Comum: dor abdominal, diarreia; Comum: náusea, vômito, isquemia intestinal.

Distúrbios Cutâneos e Subcutâneos: Comum: necrose epitelial; Incomum: necrose epitelial (não relacionada ao local de aplicação)^{c,d}.

Condições de Gravidez, Puerpério e Perinatal: Comum: hipertonia uterina, isquemia uterina.

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: frequência desconhecida: isquemia uterina.

Distúrbios Gerais e Condições em Local de administração: Muito Comum: eventos adversos no local de administração; Comum: necrose no local da injeção, dor no peito

^a Frequências desses eventos adversos não podem ser estimadas com os dados disponíveis.

^b Aplicável para SHR-1. Frequências e cálculos são baseados nas informações de segurança de estudos clínicos e referências literárias.

^c Veja item de interação medicamentosa para mais informações.

^d Reações adversas pós-comercialização são apresentadas por categoria de frequência com base em frequência teórica calculada se não foi observada em estudos clínicos.

^e aplicável para hemorragia de varizes esofágicas.

DESCRIÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS SELECIONADAS

Segurança relacionada ao método de administração: Baseado nos resultados do estudo de Cavallin, 2016 dedicado randomizado controlado, a administração de terlipressina como infusão contínua IV pode estar associada a taxas mais baixas de eventos adversos graves do que a administração IV em bolus.

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

10. SUPERDOSE

A dose recomendada de Glypressin[®] e Glypressin[®] Pronto para Uso 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 150 mcg de clonidina intravenosa.

Bradycardias que requerem tratamento devem ser manejadas com atropina.

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.: Silvia Takahashi Viana - CRF/SP 38.932

Glypressin[®]:

Fabricado por (pó):

Ferring GmbH - Kiel, Alemanha

Fabricado por (diluyente):

Haupt Pharma Wülfing GmbH - Gronau, Alemanha

Embalado por:

Ferring International Center SA – FICSA - St. Prex, Suíça

Glypressin® Pronto para Uso:

Fabricado por:

Rechon Life Science AB - Limhamn, Suécia

Embalado por:

Ferring International Center SA – FICSA - St. Prex, Suíça
Ou

Ferring Léciva AS – FLAS – Vestec, República Tcheca.

Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso:

Importado 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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/10/2023.

CCDS_V.06

BUL_GLY_SOL_LIO_FICSA_FLAS_VPS_10



Dados Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/12/2013	1014421/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Harmonização do texto de bula segundo RDC 47/09 e RDC 60/12.)	NA	NA	NA	NA	Identificação do medicamento - Apresentações - Composição - Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de uso	VP/VPS	1 MG PO LIOF INJ CT AMP VD INC + DIL x 5 ML
18/04/2017	0650782/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	1 MG PO LIOF INJ CT AMP VD INC + DIL x 5 ML
28/09/2017	2036241/17-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Indicações - Advertências e precauções - Cuidados de armazenamento do medicamento - Reações adversas - Superdose	VP/VPS	1 MG PO LIOF INJ CT AMP VD INC + DIL x 5 ML
31/10/2017	2164810/17-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	NA	NA	NA	NA	- Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	1 MG PO LIOF INJ CT AMP VD INC + DIL x 5 ML

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							
21/05/2019	0451439/19-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2012	0384848/12-5	10222 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril	30/01/2017	- Identificação do medicamento - Apresentações - Composição - Indicações - Contraindicações - Advertências e Precauções - Interações medicamentosas - Cuidados de armazenamento - Posologia e Modo de usar - Superdose - Dizeres Legais	VP/VPS	1 MG PO LIOF INJ CT AMP VD INC + DIL x 5 ML 0,12 MG/ML SOL INJ CT 1 AMP VD INC X 8,5 ML
22/10/2019	2559021/19-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2019	2182541/19-6	1494- MEDICAMENTO NOVO – Retificação de publicação - EMPRESA	20/01/2020	Identificação do medicamento	VP/VPS	0,12 MG/ML SOL INJ CT 1 AMP VD INC X 8,5 ML
19/11/2020	4085585/20-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas	VPS	1 MG PO LIOF INJ CT AMP VD INC + DIL x 5 ML 0,12 MG/ML SOL INJ CT 1 AMP VD INC X 8,5 ML
23/11/2020	413449/20-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Características Farmacológicas - Contraindicações - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas - Superdose	VP/VPS	1 MG PO LIOF INJ CT AMP VD INC + DIL x 5 ML 0,12 MG/ML SOL INJ CT 1 AMP VD INC X 8,5 ML
11/01/2021	0127760210	10451 – MEDICAMENTO	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas	VPS	1 MG PO LIOF INJ CT AMP VD

		NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							INC + DIL x 5 ML 0,12 MG/ML SOL INJ CT 1 AMP VD INC X 8,5 ML
22/03/2023	0289659/23- 0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Apresentações - Composição - Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Dizeres legais	VP/VPS	1 MG PO LIOF INJ CT AMP VD INC + DIL x 5 ML 0,12 MG/ML SOL INJ CT 1 AMP VD INC X 8,5 ML
12/06/2023	0592846/23- 7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2023	0482422/23-9	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	11/05/2023	Dizeres legais	VP/VPS	0,12 MG/ML SOL INJ CT 1 AMP VD INC X 8,5 ML
2023	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Cuidados de armazenamento do medicamento - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Dizeres legais	VP/VPS	1 MG PO LIOF INJ CT AMP VD INC + DIL x 5 ML 0,12 MG/ML SOL INJ CT 1 AMP VD INC X 8,5 ML

NA = Não aplicável