



Glypressin[®]
Pó liofilizado injetável + solução diluente
1 mg

Glypressin[®] Pronto para Uso
Solução Injetável
0,12 mg/mL

Laboratórios Ferring Ltda.

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 embalagem 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 de 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 AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso estão destinados ao tratamento de urgência decorrente de sangramento das varizes esofágicas (hemorragia digestiva alta varicosa) e ao tratamento da síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR-1, insuficiência renal aguda em pacientes com cirrose avançada e ascite).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso são medicamentos semelhantes à vasopressina (um hormônio natural do corpo) que devem ser administrados por via intravenosa. Agem na diminuição da pressão sanguínea portal (veias do fígado) nos pacientes que apresentam hipertensão portal. Esta redução ocorre devido a uma vasoconstrição (redução do calibre dos vasos sanguíneos por contração da musculatura dos mesmos) no território esplâncnico (região das vísceras). Sua presença no sangue é detectável em 30 min., e o seu efeito máximo ocorre entre 60 e 120 min. após a sua administração.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso não devem ser utilizados nos seguintes casos:

- Gravidez;
- Hipersensibilidade (alergia) à terlipressina ou a algum outro componente da fórmula;
- Em pacientes em choque séptico com baixo débito cardíaco;
- Em pacientes que apresentaram doença cardiovascular isquêmica (como, por exemplo, infarto do coração, derrame) dentro dos últimos 3 meses.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

APENAS PARA A SHR-1

Antes do tratamento da síndrome hepatorenal: O médico deve 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 $\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), o uso de acetato de terlipressina para o tratamento de SHR-1 deve ser feito quando for avaliado pelo médico assistente que o benefício sobrepe 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 pelo médico assistente 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 insuficiência respiratória, incluindo insuficiência respiratória devido ao excesso de fluido, foram relatados em pacientes tratados com acetato de terlipressina para a SHR-1. Pacientes com novos episódios de dificuldade respiratória 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 sepsis/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

Monitoramento durante o tratamento: Durante o tratamento, a pressão sanguínea, ECG (eletrocardiograma) ou frequência cardíaca, saturação de oxigênio e o balanço de líquidos, incluindo os níveis de sódio e potássio, devem ser monitorados regularmente.

Pacientes com doenças cardiovasculares e pulmonares: Deve-se ter um cuidado especial no tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares, cardiovasculares isquêmicas 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 aplicação: Para evitar a necrose no local da aplicação, 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 (no eletrocardiograma) e arritmias ventriculares, incluindo Torção de Pontas (ver seção 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?).

Na maioria dos casos, os pacientes apresentaram fatores predisponentes, como prolongamento basal do intervalo QT, anormalidades eletrolíticas (potássio baixo, magnésio baixo) 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 subitem **Interações Medicamentosas**).

Este medicamento pode aumentar o risco de alteração grave nos batimentos cardíacos, que pode ser potencialmente fatal (morte súbita).

Não tome este medicamento se você tiver uma alteração no coração chamada síndrome congênita de prolongamento do intervalo QT (ou síndrome do QT longo), ou se você já teve algum episódio de ritmo cardíaco anormal, porque pode ser perigoso e provocar alterações do ritmo do coração, inclusive com risco de morte.

Avise seu médico se você tiver bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), insuficiência cardíaca ou outras doenças do coração, ou se você souber que tem baixo nível de potássio ou de magnésio no sangue. Avise seu médico se você estiver utilizando outros medicamentos, especialmente medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT (alteração do ritmo do coração no eletrocardiograma), medicamentos para arritmia (para corrigir o ritmo do coração) ou medicamentos diuréticos (remédios para eliminar água do corpo).

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.

Gravidez: 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 espontâneos e malformação após o tratamento com Glypressin® ou Glypressin® Pronto para Uso.

Lactação: Qualquer informação sobre a transferência de Glypressin® e 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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.

Interações medicamentosas: O tratamento concomitante com medicamentos que são conhecidos por reduzirem o batimento cardíaco (indutores de bradicardia) como, por exemplo, propofol e sufentanil, poderá causar bradicardia (diminuição da frequência cardíaca) severa e diminuição do débito cardíaco.

O efeito hipotensor dos betabloqueadores não seletivos sobre a veia porta (veia do fígado) é aumentado pela terlipressina.

Informe imediatamente o seu médico se você tomar algum dos seguintes medicamentos:

- medicamentos antiarrítmicos conhecidos como Classe IA (quinidina, procainamida, disopiramida) e Classe III (amiodarona, sotalol, ibutilida, dofetilida)
- eritromicina (antibiótico)
- anti-histamínicos (usados principalmente para tratar alergias, mas também encontrados em certos remédios para tosse e resfriado)
- antidepressivos tricíclicos usados para tratar a depressão
- medicamentos que podem alterar o nível de sal ou eletrólitos no sangue, particularmente diuréticos (usados para tratar a hipertensão e a insuficiência cardíaca)

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.

Pacientes com restrição de sódio: Atenção: Uma ampola de Glypressin® Pronto para Uso contém 30,7 mg de sódio, equivalente a 1,5% do consumo diário máximo recomendado pela OMS (2 g de sódio por adulto).

Este medicamento contém 30,7 mg de sódio/ampola. Se você faz dieta de restrição de sal (sódio) ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Glypressin® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) em local seco, e protegido da luz em sua embalagem original.

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

Após preparo, a solução reconstituída deve ser usada imediatamente.

Glypressin® Pronto para Uso deve ser armazenado em geladeira (entre 2°C e 8°C) e em sua embalagem original para proteger da luz.

Caraterísticas físicas e organolépticas: Solução límpida e incolor.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

MODO DE PREPARO:

Para Glypressin®:

1) Abra a ampola do diluente.

2) Com o auxílio de uma agulha e seringa esterilizada aspire todo o conteúdo (5 mL) e transfira para o frasco 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, Glypressin® deve ser administrado por via intravenosa.

Glypressin® não deve ser administrado por bomba de infusão.

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 pela via intravenosa.

Glypressin® Pronto para Uso não deve ser administrado 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® é 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 horas.

O tratamento é mantido 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® o médico deve 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 h, 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 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.

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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso serão administrados por um profissional de saúde, portanto, acredita-se que não ocorra esquecimento da administração. Se ocorrer qualquer falha na administração, comunique imediatamente o profissional de saúde responsável pelo seu tratamento.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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

O efeito antidiurético da terlipressina pode causar hiponatremia (sódio baixo), 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: sepse/ choque séptico^{b,c}.

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais: Comum: hiponatremia.

Distúrbios do Sistema Nervoso: Muito Comum: dor de cabeça.

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, dispneia^b; Comum: dificuldade respiratória^b, edema pulmonar^b e dispneia^e; Incomum: dificuldade respiratória^e, falência respiratória^e e edema pulmonar^e.

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 de um estudo 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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM UTILIZAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

A dose recomendada de Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso para a população de paciente específica não deve ser excedida, com riscos sérios 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.

Bradicardias que requerem tratamento devem ser manejadas com atropina.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2876.0006

Glypressin® e Glypressin® Pronto para Uso:

Importado e Registrado por:

Laboratórios Ferring Ltda.

Av. Engenheiro Luis Carlos Berrini, nº 105, 12º andar

04571-900 - São Paulo – SP

CNPJ: 74.232.034/0001-48

Glypressin®:

Produzido por (pó liofilizado):

Ferring GmbH - Kiel, Alemanha

Produzido por (diluyente):

Haupt Pharma Wülfig GmbH - Gronau, Alemanha

Glypressin® Pronto para Uso:

Produzido por:

Rechon Life Science AB - Limhamn, Suécia

Venda sob prescrição.

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com.br

CCDS_V.06

BUL_GLY_FLAS_VP_09

