

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|---|---|
| Nombre del producto: | GLYPRESSIN® (Terlipresina) |
| Forma farmacéutica: | Polvo liofilizado para solución inyectable IV |
| Fortaleza: | 1 mg |
| Presentación: | Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con polvo liofilizado y una ampolleta de vidrio incoloro con 5 mL de diluyente. |
| Titular del Registro Sanitario, ciudad, país: | FERRING GMBH., KIEL, Alemania. |
| Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es): | 1. FERRING GMBH., KIEL, Alemania. Producto terminado. 2. HAUPT PHARMA WÜLFING GMBH., Leine, Alemania. Disolvente. 3. FERRING LÉČIVA A.S., Vestec, República Checa. Acondicionador. |
| Número de Registro Sanitario: | M-11-204-H01 |
| Fecha de Inscripción: | 23 de noviembre de 2011 |
| Composición: | |
| Cada bulbo con polvo liofilizado contiene: | |
| Terlipresina | 0.86 mg |
| (eq. a 1,0 mg de acetato de terlipresina) | |
| Cada ampolleta de disolvente contiene: | |
| Cloruro de sodio | 45,0 mg |
| Agua para inyección c.s.p. | 5,0 mL |
| Plazo de validez: | 24 meses para el polvo sin reconstituir. 60 meses para el disolvente. |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. |

Indicaciones terapéuticas:

Hemorragias por várices esofágicas:

GLYPRESSIN® se utiliza para la atención de emergencias en caso de una hemorragia aguda por várices esofágicas hasta disponer de una terapia endoscópica. A continuación, se llevará a cabo la terapia con GLYPRESSIN® para el tratamiento de las hemorragias por várices esofágicas, por lo general como terapia adicional a una detención endoscópica de la hemorragia. GLYPRESSIN® también podrá ser utilizado para reducir hemorragias previas.

Síndrome hepatorenal:

Tratamiento de emergencia del síndrome hepatorenal Tipo I, tal como está definido por los criterios de IAC (Club Internacional de ascitis) en 2007, con insuficiencia renal aguda espontánea en pacientes con cirrosis grave y ascitis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a alguno de los excipientes.

Embarazo.

Shock séptico en pacientes con bajo rendimiento cardíaco.

Patología cardiovascular isquémica en la anamnesis, dado que la terlipresina puede inducir una isquemia.

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Durante el tratamiento, se requiere monitorear regularmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación del oxígeno, el nivel de sodio y potasio en suero, así como del metabolismo hídrico. Se requiere especial cuidado en el manejo de pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares dado que terlipresina puede inducir isquemia y congestión vascular pulmonar.

Síndrome hepatorenal Tipo 1

Insuficiencia renal

Terlipresina debería evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada, esto es, valor de referencia de creatinina en suero de $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL), cuando se tratan con terlipresina para el síndrome hepatorenal Tipo 1, a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos. En los estudios clínicos, para este tipo de pacientes, se han observado eficacia reducida en la reversión del síndrome hepatorenal, riesgo incrementado de eventos adversos, y mortalidad incrementada (ver sección Posología).

Insuficiencia hepática

Terlipresina debería evitarse en pacientes con enfermedad hepática grave definida como Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica (ACLF) grado 3 y/o Modelo para la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal (MELD) puntuación de ≥ 39 , cuando se tratan con terlipresina para el síndrome hepatorenal Tipo 1, a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos. En los estudios clínicos, para este tipo de pacientes, se han observado eficacia reducida en la reversión del síndrome hepatorenal, riesgo incrementado de eventos adversos, y mortalidad incrementada (ver sección Posología).

Eventos respiratorios

Casos fatales de fallos respiratorios, incluyendo insuficiencia respiratoria debido a sobrecarga de fluido han sido reportados en pacientes tratados con terlipresina para síndrome hepatorenal Tipo 1.

Pacientes con inicios de dificultades para respirar o empeoramiento de enfermedad respiratoria primeramente deberían ser estabilizados antes de recibir su primera dosis de terlipresina.

Se debe proceder con precaución cuando se administra terlipresina junto con albúmina humana como parte del cuidado estándar para síndrome hepatorenal Tipo 1. En caso de signos y síntomas de insuficiencia respiratoria o sobrecarga de fluido, se debe considerar la reducción de la dosis de albúmina humana. Si los síntomas respiratorios son graves o no se solventan, se debe discontinuar el tratamiento con terlipresina.

Sepsis/shock séptico

Se han reportado casos de sepsis/shock séptico, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con terlipresina para síndrome hepatorenal Tipo 1. Los pacientes deben ser monitoreados diariamente para cualquier signo o síntoma que sugiera infección.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más frecuentes mencionadas en los estudios clínicos (Frecuencia 1-10 %) son palidez, aumento de la presión arterial, dolor abdominal, náuseas, diarrea y cefaleas.

El efecto antidiurético de la terlipresina puede provocar una hiponatremia, si no se controla el metabolismo hídrico.

En la evaluación de las reacciones adversas, se toman como base las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$)

Ocasionales ($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

No conocidas (La frecuencia no puede ser estimada debido a los datos disponibles)

Hay reacciones adversas que aparecen doblemente en la tabla, debido a que las frecuencias estimadas difieren entre indicaciones.

| MedDRA - Clase orgánica | Muy frecuentes ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$) | Ocasionales ($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$) | Muy raras ($< 1/10.000$) |
|--|--------------------------------|--|--|---|----------------------------|
| Infecciones y enfermedades parasitarias | | Sepsis/shock séptico | | | |
| Patologías del metabolismo y nutricionales | | Hiponatremia | | | |
| Patologías del sistema nervioso | | Cefaleas | Desencadenante de crisis convulsivas | | Accidente cerebro vascular |
| Cardiopatías | | Bradicardia, arritmia ventricular y supraventricular, señales de isquemia en el electrocardiograma | Elevación aguda de la presión arterial especialmente en pacientes que ya sufren de hipertensión (generalmente baja en forma espontánea), taquicardia, fibrilación, extrasístoles ventriculares, angina pectoris, infarto del miocardio, sobrecarga hídrica con edema pulmonar, torsade de pointes, insuficiencia cardíaca. | | Isquemia del miocardio |

| | | | | | |
|--|---|--|--|--------|--|
| Patologías vasculares | | Vasoconstricción periférica, isquemia periférica, hipertensión, palidez cutánea, hipotensión | Isquemia intestinal, cianosis periférica, sofocos | | |
| Patologías de las vías respiratorias, de la caja torácica y del mediastino | Insuficiencia respiratoria ^a , Disnea ^a | Edema pulmonar ^a , Dificultad respiratoria ^a | Disnea, Respiración dolorosa Dolores torácicos Broncoespasmos Insuficiencia respiratoria, Paro respiratorio, Edema pulmonar ^b | Disnea | |
| Patologías del tracto gastrointestinal | | Calambres abdominales espasmódicos. Náuseas, Diarrea | Vómitos | | |
| Patologías cutáneas y del tejido celular subcutáneo | | Palidez | Linfagitis, Necrosis cutáneas | | |
| Embarazo, puerperio y patologías perinatales | | | Hipertensión uterina Isquemia uterina | | |
| Patologías generales y trastornos en el lugar de la inyección | | | Necrosis en el lugar de la inyección | | |
| Patologías de los órganos sexuales y de la glándula mamaria | | Dolores pelvianos (en mujeres) | | | |

^a Aplicable para síndrome hepatorenal Tipo 1. Las frecuencias están calculadas con base en el conjunto de población de seguridad en los estudios clínicos OT-0401, REVERSE y CONFIRM.

^b Aplicable a <otras indicaciones aprobadas a parte del síndrome hepatorenal Tipo 1>

En el marco de las experiencias luego de la introducción en el mercado se informó sobre algunos casos de prolongaciones del intervalo QT y arritmias ventriculares inclusive “Torsades de pointes”.

En el marco de las experiencias después de la introducción en el mercado, se informaron algunos casos de isquemia y necrosis cutánea, sin hacer referencia al lugar de la inyección. Seguridad relacionada con el método de administración.

Con base en los resultados de un estudio controlado aleatorio multicéntrico especializado, la administración de terlipresina como una infusión I.V. continua puede ser asociada con índices bajos de eventos adversos graves más que con la administración mediante bolo intravenoso.

Comunicación sobre la sospecha de reacciones adversas.

La comunicación sobre la sospecha de reacciones adversas después de concedida la aprobación es de gran importancia. Posibilita una supervisión continua de la relación riesgo – beneficio del medicamento. Los profesionales de la salud están convocados a denunciar cada sospecha de un efecto adverso.

Posología y modo de administración:

Posología:

Hemorragias por várices esofágicas:

Si no se prescribiera otra cosa, en el adulto se aplicará inicialmente 1 – 2 viales de GLYPRESSIN® en forma intravenosa. Como dosis de mantenimiento se realiza en cada 4 a 6 horas la siguiente aplicación de un vial de GLYPRESSIN®. La terapia deberá limitarse a 2 – 3 días de acuerdo con el desarrollo de la enfermedad.

Como valor guía para dosis máxima diaria de GLYPRESSIN® se utilizan 6 x 20 µg/kg, es decir, en un adulto de 70 Kg de peso se considera en total el contenido de 8 a 9 viales espaciados cada 4 horas por día.

Síndrome hepatorenal:

El tratamiento se comienza en general en el adulto con una dosis de 1 vial de GLYPRESSIN® (1 mg terlipresina acetato) cada 4 - 6 horas. Como máximo la dosis puede ser aumentada a 2 viales de GLYPRESSIN® (2 mg de terlipresina acetato) cada 4 horas, si la creatinina en suero luego de más de 3 días de tratamiento no se hubiera reducido como mínimo en un 25%.

El tratamiento se mantendrá durante tanto tiempo hasta que la creatinina en suero se haya reducido por debajo de 1,5 mg/dl (133 µmol/l). En caso de pacientes con reacción parcial (la creatinina en suero no se reduce por debajo de <133 µmol/l) o en pacientes en los que no se reduce la creatinina en suero debería finalizarse el tratamiento dentro de los 14 días.

Raras veces se produce una recaída después de interrumpir el tratamiento. En general tiene efecto un nuevo tratamiento con terlipresina.

Datos clínicos demuestran que la administración simultánea de albúmina de 1 g/kg de peso corporal el primer día y a continuación en una dosificación de 20 - 40 g/día puede ser más efectiva, que si los pacientes con síndrome hepatorenal son tratados exclusivamente con terlipresina. En la mayoría de los estudios clínicos que estudian la utilización de terlipresina para el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1 se administró simultáneamente albúmina humana en las dosis mencionadas.

La duración promedio del tratamiento es de 10 días. La duración máxima del tratamiento no debería sobrepasar los 14 días.

Tipo de administración:

GLYPRESSIN® 0.1 mg/ml solución inyectable se administra lentamente por vía intravenosa (bolo o en el síndrome hepatorenal tipo 1 como una infusión I.V. continua).

Como alternativa al bolo intravenoso, terlipresina puede ser administrada como una infusión intravenosa (I.V.) continúa con una dosis inicial de 2 mg de terlipresina acetato/24 horas e incrementar hasta un máximo de 12 mg de terlipresina acetato/24 horas. La administración de terlipresina como una infusión I.V. continua puede ser asociada con índices bajos de eventos adversos graves más que con la administración mediante bolo intravenoso.

Pacientes de mayor edad.

En pacientes mayores de 70 años edad, GLYPRESSIN® deberá administrarse con cuidado.

Niños y jóvenes.

No existen experiencias sobre la administración en niños y jóvenes. Por lo tanto, GLYPRESSIN® no está recomendado para niños y jóvenes.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal crónica GLYPRESSIN® debería aplicarse solamente con precaución.

Síndrome hepatorenal Tipo 1: Terlipresina debería evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada, esto es, valor de referencia de creatinina en suero de $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL), a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática no se requiere un ajuste.

Terlipresina debería evitarse en pacientes con enfermedad hepática grave definida como ACLF (Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica) grado 3 y/o MELD (Modelo para la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal) puntuación de ≥ 39 a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Con la terlipresina se incrementa el efecto hipotensor de los betabloqueantes no selectivos sobre la vena portal. El tratamiento concomitante con productos medicinales que presenten un efecto bradicárdico conocido (p. ej. propofol, sulfentanil) puede disminuir la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. Estos efectos se deben a la inhibición reflexogénica de la actividad cardíaca vía el nervio vagal debido a la elevada presión arterial.

Uso en Embarazo y lactancia:

Se contraindica el tratamiento con GLYPRESSIN® durante el embarazo.

Se ha observado que GLYPRESSIN® provoca contracciones uterinas e incrementa la presión intrauterina en las etapas iniciales del embarazo y puede disminuir el flujo sanguíneo uterino. GLYPRESSIN® puede tener efectos dañinos sobre el embarazo y el feto.

Se han observado abortos espontáneos y malformaciones en conejos luego del tratamiento con GLYPRESSIN®.

Lactancia.

Se desconoce si la terlipresina es excretada en leche materna humana. En animales no se ha estudiado la excreción de terlipresina en leche. No se debe excluir el riesgo al bebé. La decisión sobre si continuar/discontinuar la terapia con terlipresina se debe hacer tomando en cuenta el beneficio del amamantamiento al bebé y el beneficio de la terapia con terlipresina a la mujer.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Sobredosis:

La dosis recomendada no debería ser sobrepasada, dado que el riesgo de graves trastornos circulatorios depende de la dosis.

La presión arterial elevada en pacientes con hipertensión conocida podrá ser controlada con 150 μg de clonidina endovenosa. Una bradicardia que requiere tratamiento deberá ser tratada con atropina.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: H01BA04

Grupo farmacoterapéutico: H: Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales e insulinas, H01: Hormonas hipofisarias e Hipotalámicas y sus análogos. H01B: Hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis, H01BA: vasopresina y análogos.

La terlipresina tiene una baja actividad farmacológica, sin embargo, se transforma por escisión enzimática en lisina-vasopresina activa. Las dosis de 0,85 mg y 1,7 mg disminuyen la presión de la vena porta y generan una considerable vasoconstricción. La reducción de la presión portal y la disminución del flujo sanguíneo de la vena ácigos dependen de la dosis. El efecto de la dosis reducida termina al cabo de 3 horas, mientras que los datos hemodinámicos demuestran que 1,7 mg de terlipresin son más efectivos que 0,85 mg, dado que la dosis más elevada tiene un efecto más confiable a través de toda la duración del tratamiento (4 horas).

La terlipresina reduce la hipertensión portal con una reducción simultánea de la circulación sanguínea en la zona de la vena porta y la contracción de la musculatura lisa del esófago

con una compresión consecutiva de las várices esofágicas.

De la terlipresina hormonalmente inactiva se libera en forma diferida la bioactiva lisina-vasopresina (LVP) y por la eliminación metabólica de LVP que corre paralela a la liberación, durante un tiempo de 4 a 6 horas, manteniendo un rango de concentración por encima de la concentración mínima efectiva y por debajo de la concentración tóxica.

Eficacia clínica y seguridad:

Infusión intravenosa continua versus bolos intravenosos en el tratamiento de síndrome hepatorenal Tipo 1.

Se ha comparado la seguridad de la infusión intravenosa continua de terlipresina con el bolo intravenoso en un estudio abierto controlado aleatorio multicéntrico. Setenta y ocho pacientes con síndrome hepatorenal Tipo 1 fueron asignados aleatoriamente ya sea a infusión intravenosa continua a una dosis inicial de 2 mg/día o bolo intravenoso de terlipresina a una dosis inicial de 0.5 mg cada 4 horas. En caso de no respuesta, en ambos grupos la dosis fue incrementada progresivamente hasta una dosis final de 12 mg/día. En ambos grupos se proporcionó albúmina a la misma dosis. La variable principal se definió como la prevalencia de los eventos adversos (EAs) relacionados con el tratamiento entre ambos grupos. El índice total de EAs relacionados con el tratamiento, así como los EAs graves relacionados con el tratamiento fue más bajo en el grupo de infusión continua que en el grupo de bolo (todos los EAs relacionados con el tratamiento: 12/34 pacientes (35%) vs 23/37 pacientes (62%), $p < 0.025$. EAs graves relacionados con el tratamiento: 7/34 pacientes (21%) vs 16/37 pacientes (43%); $p < 0.05$). El índice de respuesta a terlipresina no fue estadísticamente significativa diferente entre los grupos de infusión continua y bolo (76% vs 65%).

La probabilidad de supervivencia de 90 días sin trasplante no fue significativamente diferente entre el grupo de infusión continua y el grupo de bolo (53% vs 69%).

Los efectos específicos de la terlipresina se evalúan individualmente de la siguiente manera:

Sistema gastrointestinal:

La terlipresina aumenta el tono vascular y extravascular de células musculares lisas. Debido al aumento de la resistencia de la pared terminal arterial, se llega a un descenso de la circulación sanguíneas en la zona del nervio esplácnico. La reducción del flujo arterial baja la presión en la circulación portal. Al mismo tiempo se contrae la musculatura intestinal, de lo cual resulta un aumento de la peristalsis. Además, pudo mostrarse que también se contrae la musculatura de la pared del esófago y que las várices generadas en forma experimental prácticamente se colapsan.

Riñón:

La terlipresina sólo tiene aprox. 3 % de efecto antidiurético de la vasopresina nativa. Esta actividad residual no tiene importancia clínica. La irrigación sanguínea del riñón no se modifica en el estado normovolémico en forma significativa. En el estado hipovolémico por el contrario aumenta la irrigación sanguínea renal.

Presión arterial:

Durante el tratamiento con la terlipresina se llega a un efecto hemodinámico que se inicia lentamente y se mantiene entre 2 - 4 horas. La presión arterial aumenta levemente en forma sistólica y diastólica. En los casos de una hipertensión renal y esclerosis vascular se observaron aumentos mayores de la presión arterial.

Corazón:

En todos los estudios efectuados hasta el momento con terlipresina, aún con la mayor dosis no se observaron efectos cardiotóxicos. Una influencia sobre el corazón (Bradycardia, trastornos de arritmia, insuficiencia coronaria) se genera probablemente en forma secundaria o directa por los efectos de contracción vascular de la terlipresina.

Útero:

Con terlipresina se reduce fuertemente la irrigación sanguínea en el mio- y endometrio.

Piel:

La terlipresina produce también por su efecto vasoconstrictor una considerable disminución de la circulación sanguínea en la piel, que se manifiesta en una palidez corporal y del rostro

de los pacientes.

En la farmacología de la terlipresina, el efecto hemodinámico y el efecto sobre la musculatura lisa se encuentran en primer lugar. El efecto centralizador en el estado hipovolémico es un efecto colateral deseado en pacientes con hemorragias de várices esofágicas.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El tiempo de vida media en plasma de la terlipresina es de 24 ± 2 minutos. La terlipresina se excreta después de una inyección endovenosa en bolo correspondiente a una cinética de segundo orden. Para la fase de distribución (hasta 40 minutos) se calculó un tiempo de vida media en plasma de 12 minutos. La hormona lisina-vasopresina es liberada lentamente por escisión de los restos de glicilos y alcanza su máxima concentración después de 120 minutos. En la orina se encuentra solamente el 1% de la terlipresina inyectada. Esto permite deducir una degradación casi completa por las endo- y exopeptidasas del hígado y del riñón.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El medicamento no utilizado, así como el material de descarte deberán ser eliminados según los requisitos nacionales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2024.