5 mm

20514

EVERPRESSIN™
TERLIPRESINA ACETATO

Venta bajo receta profesional
Industria alemana

Solución inyectable
Vía intravenosa

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

NOMBRE DEL MEDICAMENTO
EVERPRESSIN™ solución inyectable.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
EVERPRESSIN™ 1 mg contiene: 5 ml de solución inyectable conteniendo 1 mg de terlipresina acetato, equivalente a 0,85 mg de terlipresina. Cada ml contiene 0,2 mg de terlipresina acetato equivalente a 0,17 mg de terlipresina.
Excipientes con efecto conocido:
Este medicamento contiene 0,8 mmol (18,4 mg) de sodio por cada dosis de 5 ml que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
EVERPRESSIN™ 2 mg contiene: 10 ml de solución inyectable conteniendo 2 mg de terlipresina acetato, equivalente a 1,7 mg de terlipresina.
Cada ml contiene 0,2 mg de terlipresina acetato equivalente a 0,17 mg de terlipresina.
Excipientes con efecto conocido:
Este medicamento contiene 1,6 mmol (36,8 mg) de sodio por cada dosis de 10 ml que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

FORMA FARMACÉUTICA
Solución inyectable
Solución acuosa incolora y transparente, con un pH de 4,0 – 5,0 y una osmolaridad de 270 - 330 mOsm/l.

DATOS CLÍNICOS
Indicaciones terapéuticas
Tratamiento de las varices esofágicas sangrantes.
Tratamiento de urgencia del síndrome hepatorrenal de tipo 1, definido según el criterio del CIA (Club Internacional de Ascitis).

Posología y forma de administración
Posología
Adultos
1) Tratamiento a corto plazo de las varices esofágicas sangrantes:
La administración de terlipresina se destina al tratamiento de emergencia en caso de varices esofágicas sangrantes hasta que pueda realizarse el tratamiento endoscópico. Posteriormente la administración de terlipresina para el tratamiento de las varices esofágicas sangrantes suele ser una terapia adyuvante a la hemostasia endoscópica.
Dosis inicial: La dosis inicial recomendada es de 1 mg a 2 mg de terlipresina acetato# (equivalente a 5 a 10 ml de solución) administrada en inyección intravenosa durante un periodo de tiempo.
Dependiendo del peso del paciente, la dosis puede ajustarse de la siguiente manera:
– peso inferior a 50 kg: 1 mg de terlipresina acetato (5 ml)
– peso entre 50 kg y 70 kg: 1,5 mg de terlipresina acetato (7,5 ml)
– peso superior a 70 kg: 2 mg de terlipresina acetato (10 ml).
Dosis de mantenimiento: Después de la inyección inicial, la dosis puede reducirse a 1 mg de terlipresina acetato cada 4 a 6 horas.

1 mg a 2 mg de terlipresina acetato equivalente a 0,85 mg a 1,7 mg terlipresina

El valor aproximado de la dosis máxima diaria de EVERPRESSIN™ es de 120 microgramos de terlipresina acetato por kg de peso corporal.
El tratamiento se limita a 2 – 3 días, adaptándolo al curso de la enfermedad.
La inyección intravenosa debe administrarse durante un periodo de un minuto.
2) En el síndrome hepatorrenal de tipo 1:
Una inyección intravenosa de 1 mg terlipresina acetato cada 6 horas durante al menos 3 días. Si después de 3 días de tratamiento, la disminución de creatinina sérica es menor de un 30% con respecto al valor basal, deberá valorarse el hecho de doblar la dosis a 2 mg cada 6 horas.
El tratamiento con terlipresina deberá interrumpirse si no hay respuesta al tratamiento (definida como la disminución de la creatinina sérica en menos de un 30% al día 7 con respecto al valor basal) o en pacientes con respuesta completa (valores de creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl durante al menos dos días consecutivos).
En los pacientes que presenten una respuesta incompleta (disminución de la creatinina sérica en al menos un 30% con respecto al valor basal pero sin alcanzar un valor inferior a 1,5 mg/dl al día 7), el tratamiento con terlipresina podrá mantenerse hasta un máximo de 14 días.
En la mayoría de los estudios clínicos que apoyan el uso de terlipresina para el tratamiento del síndrome hepatorrenal, se administró simultáneamente albúmina humana a una dosis de 1 g/kg de peso corporal el primer día, y después a una dosis de 20 - 40 g/día.
La duración habitual del tratamiento del síndrome hepatorrenal es de 7 días, y la duración máxima recomendada es de 14 días.
Pacientes de edad avanzada
EVERPRESSIN™ debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 70 años.
Población pediátrica
EVERPRESSIN™ no se debe utilizar en niños y adolescentes debido a la insuficiente experiencia sobre seguridad y eficacia.
Insuficiencia renal
EVERPRESSIN™ solo debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica.
Insuficiencia hepática
No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.
Forma de administración
Solo para uso intravenoso. La solución debe inspeccionarse antes de su administración. No usar EVERPRESSIN™ si contiene partículas o decoloración.
Para la administración, debe extraerse del vial el volumen requerido con una jeringuilla.

Contraindicaciones
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo
Por regla general, el uso de este medicamento debe realizarse bajo la supervisión de un especialista en unidades con instalaciones para la monitorización regular del sistema cardiovascular, hematología y electrolitos.
EVERPRESSIN™ debe utilizarse con precaución y bajo estricta supervisión de los pacientes en los siguientes casos:
- shock séptico
- asma bronquial, deficiencias respiratorias
- hipertensión no controlada
- enfermedad vascular cerebral o periférica
- arritmias cardiacas
- deficiencias coronarias o infarto de miocardio previo
- insuficiencia renal crónica
- pacientes en edad avanzada mayores de 70 años, ya que la experiencia en este grupo es limitada.

Además, los pacientes hipovolémicos también reaccionan a menudo con un aumento de la vasoconstricción y reacciones cardiacas atípicas.
La terlipresina tiene un ligero efecto antidiurético (solo un 3% del efecto antidiurético de la vasopresina nativa) por tanto los pacientes con historia de alteraciones en el metabolismo electrolítico deben ser monitorizados ante una posible hiponatremia e hipocalemia.
Se recomienda monitorizar continuamente la tensión arterial, el ritmo cardiaco, el sodio y el potasio séricos y el balance de líquidos.
En situaciones de emergencia que requieren un tratamiento inmediato antes de enviar al paciente al hospital, hay que tener en cuenta los síntomas de hipovolemia.
Antes del uso de terlipresina para el síndrome hepatorrenal, debe asegurarse que el paciente tiene una insuficiencia renal funcional aguda y que esta insuficiencia renal funcional no responde a un tratamiento adecuado de expansores plasmáticos.
La terlipresina no tiene ningún efecto sobre la hemorragia arterial.
Para evitar la necrosis local en el sitio de inyección, la inyección debe ser administrada por vía intravenosa.

Necrosis cutánea:
Durante la experiencia post-comercialización se han notificado varios casos de isquemia y necrosis cutánea sin relación con el lugar de inyección. Los pacientes con hipertensión venosa periférica u obesidad mórbida parecen tener una mayor tendencia a presentar esta reacción, por lo que se debe extremar la precaución al administrar terlipresina en este tipo de pacientes.

Torsade de pointes:
Durante ensayos clínicos y experiencia post-comercialización se han notificado varios casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares incluyendo "Torsade de pointes". En la mayoría de los casos, los pacientes tenían factores predisponentes, tales como prolongación basal del intervalo QT, alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia) o medicaciones concomitantes con efecto sobre la prolongación del QT. Por lo tanto, se debe extremar la precaución al usar terlipresina en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, alteraciones electrolíticas, medicaciones concomitantes que puedan prolongar el intervalo QT, tales como los antiarrítmicos de clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicaciones que puedan provocar hipopotasemia o hipomagnesemia (ej.: algunos diuréticos).

Poblaciones especiales
Se debe tener especial precaución en el tratamiento de niños, adolescentes y ancianos, ya que la experiencia es limitada y no hay datos disponibles en relación a la dosificación recomendada en esta población.
Este medicamento contiene 0,8 mmol (o 18,4 mg) de sodio por cada dosis de 5 ml y 1,6 mmol (o 36,8 mg) de sodio por cada dosis de 10 ml. Lo que ha de tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
La terlipresina aumenta el efecto hipotensor de los ß -bloqueantes no selectivos sobre la vena porta. La reducción de la frecuencia cardiaca y del rendimiento cardiaco producida por el tratamiento puede atribuirse a la inhibición reflexogénica de la actividad cardiaca a través del nervio vago como resultado del aumento de la presión sanguínea. El tratamiento concomitante con fármacos conocidos por inducir bradicardia (ej. propofol, sufentanil) puede provocar bradicardia grave.
La terlipresina puede inducir arritmias ventriculares incluyendo "Torsade de pointes" . Por lo tanto, se debe extremar la precaución en el uso de terlipresina en pacientes con medicaciones concomitantes que puedan prolongar el intervalo QT, tales como los antiarrítmicos de clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicaciones que puedan provocar hipopotasemia o hipomagnesemia (ej.: algunos diuréticos).

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
EVERPRESSIN™ está contraindicado durante el embarazo ya que se ha demostrado que la terlipresina causa contracciones uterinas y aumenta la presión intrauterina durante las primeras etapas del embarazo y puede disminuir el flujo sanguíneo uterino. La terlipresina puede tener efectos nocivos sobre el embarazo y el feto. Se ha observado en conejos aborto espontáneo y malformaciones después del tratamiento con terlipresina.

Lactancia
Se desconoce si la terlipresina se excreta en la leche materna humana. La excreción de la terlipresina en leche no ha sido estudiada en animales. No puede excluirse un riesgo para el niño lactante. Debe tomarse la decisión de si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con terlipresina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas
El tratamiento de las varices esofágicas sangrantes y el tratamiento de emergencia del síndrome hepatorrenal de tipo 1 (según lo definido por los criterios IAC) con EVERPRESSIN™ (1 mg por vía intravenosa y más) puede estar acompañado de las reacciones adversas descritas en tabla 1.
La frecuencia de reacciones adversas que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

EVER VALINJECT

320514-001

Nomb. Producto:	EVERPRESSIN™	**Presentación:**	Prospecto
Código Interno:	320514-001	**Pharmacode:**	20514
Cód. EAN:			
Sustrato:	Afiche		
Tintas CMYK:	1 Negro		
Tintas Pantone:			
Barniz:	No		
Troquel:	No	**Fto. Ab:** 148 x 500 mm	**Fto. Pleg:** 148 x 31,5 mm
Aprobado:	25/10/2021		

Classic. Diseño & Fotografía O.T. 3552

5 mm

20514

Tabla 1. Reacciones adversas comunicadas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (COS)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			hiponatremia	hiperglucemia	
Trastornos del sistema nervioso		cefalea	desencadenamiento de un trastorno convulsivo	accidente cerebrovascular	
Trastornos cardíacos		arritmia ventricular y supraventricular, bradicardia, signos de isquemia en el ECG	angina de pecho, aumento de la hipertensión aguda, en particular en pacientes que ya sufren de hipertensión (en general, disminuye espontáneamente), fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia, dolor de pecho, infarto de miocardio, sobrecarga de líquidos con edema pulmonar	isquemia miocárdica	insuficiencia cardíaca, “Torsade de Pointes”
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión, isquemia periférica, vasoconstricción periférica, palidez facial	isquemia intestinal, cianosis periférica, sofocos		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			dolor en el pecho, broncoespasmo, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria	disnea	
Trastornos gastrointestinales		cólicos abdominales transitorios, diarrea transitoria	náusea transitoria, vómitos transitorios		
Piel y tejido subcutáneo trastornos		Palidéz	Linfangitis		necrosis cutánea no relacionada con el sitio de administración
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		calambres abdominales (en mujeres)			
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales					constricción uterina, disminución del flujo sanguíneo uterino
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				necrosis cutánea local	

Durante los ensayos clínicos y experiencia post-comercialización, se han comunicado varios casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares incluyendo “Torsade de pointes”.
Durante la experiencia post-comercialización, se han comunicado varios casos de isquemia cutánea y necrosis no relacionada con el lugar de inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de la Unidad de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública al link: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/unidad-farmaco-vigilancia y/o al Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Gador S.A. via mail a gador@gador.com.uy o telefónicamente al 2401 64 44.

Sobredosis
No se debe exceder la dosis recomendada en ningún caso, ya que el riesgo de que se produzcan efectos adversos graves de tipo circulatorio depende de la dosis.
La crisis hipertensiva aguda, especialmente en pacientes con hipertensión diagnosticada, puede controlarse con un vasodilatador del tipo alfa-bloqueante, por ejemplo 150 microgramos de clonidina por vía intravenosa.
La bradicardia, en caso de requerir tratamiento, debe tratarse con atropina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Preparados hormonales sistémicos, hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis, vasopresina y análogos, código ATC: H01BA04
La terlipresina inhibe la hipertensión portal con reducción simultánea de la circulación sanguínea en los vasos portales. La terlipresina contrae el músculo liso del esófago con la compresión consecutiva de las varices esofágicas.
La prehormona inactiva terlipresina libera lentamente la lisina-vasopresina bioactiva. La eliminación metabólica tiene lugar de forma concomitante y en un plazo de 4 a 6 horas. Por lo tanto, las concentraciones permanecen continuamente por encima de la dosis mínima efectiva y por debajo de las concentraciones tóxicas.
Los efectos específicos de la terlipresina se clasifican de la manera siguiente:

Sistema gastrointestinal:
La terlipresina aumenta el tono de las células musculares lisas vasculares y extravasculares. El aumento de la resistencia vascular arterial conduce a una disminución de la hipervolemia esplácnica. La disminución de la irrigación sanguínea arterial conduce a la reducción de la presión en la circulación portal. La contracción concomitante de los músculos intestinales aumenta la motilidad intestinal. También se contrae la pared muscular del esófago, lo que hace que se cierren las varices inducidas de forma experimental.

Riñones:
La terlipresina tiene solamente un 3% del efecto antidiurético de la vasopresina natural. Esta actividad residual no tiene significancia clínica. La circulación sanguínea renal no se ve afectada de forma significativa en condiciones normovolémicas. Sin embargo, se incrementa la circulación sanguínea renal en condiciones hipovolémicas.

Presión sanguínea:
La terlipresina induce un efecto hemodinámico lento que dura de 2-4 horas. La presión sanguínea sistólica y diastólica aumentan ligeramente. Se ha observado un aumento más intenso de la presión sanguínea más intenso en pacientes con hipertensión renal y esclerosis vascular general.

Corazón:
Todos los estudios indicaron que no se observaron efectos cardiotóxicos, ni con la dosis más elevada de terlipresina. Las influencias sobre el corazón, como bradicardia, arritmias e insuficiencia coronaria, posiblemente ocurren debido a efectos constrictivos vasculares reflejos o directos de la terlipresina.

Útero:
La terlipresina produce una disminución significativa en el flujo sanguíneo miometrial y del endometrio.

Piel:
El efecto vasoconstrictor de la terlipresina causa una disminución significativa en la circulación sanguínea de la piel. Todos los estudios indicaron evidente palidez facial y corporal.
En conclusión, las principales características farmacológicas de la terlipresina son sus efectos hemodinámicos y sus efectos sobre el músculo liso. El efecto de centralización en condiciones hipovolémicas es un efecto secundario deseado en pacientes con várices esofágicas sangrantes.

Propiedades farmacocinéticas
Después de la inyección intravenosa en bolo, la eliminación de terlipresina sigue una cinética de segundo orden. Se calculó una semivida plasmática de 8-12 minutos durante la fase de distribución (0-40 minutos) y 50-80 minutos durante la fase de eliminación (40-180 minutos). La liberación de lisina-vasopresina se mantiene durante al menos 180 minutos. Debido a la ruptura de los grupos glicilo de terlipresina, la lisina-vasopresina es liberada lentamente y alcanza las concentraciones máximas después de 120 minutos. La orina contiene sólo el 1% de la terlipresina inyectada, lo que indica un metabolismo casi completo por las endo - y las exopeptidasas hepáticas y renales.

Datos preclínicos sobre seguridad
Los datos no-clínicos revelan que no existe ningún riesgo especial para los seres humanos a la vista de los estudios convencionales de toxicidad a dosis única y dosis repetida y de genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con terlipresina.
A las dosis relevantes en humanos, los únicos efectos observados en animales fueron los atribuidos a la actividad farmacológica de la terlipresina.
Las reacciones adversas observadas en estudios en animales con posible relevancia para uso clínico son las siguientes:
Debido a su efecto farmacológico sobre los músculos lisos, la terlipresina puede inducir aborto en el primer trimestre.
Un estudio embrionario-fetal en ratas reveló que no se produjeron efectos adversos de la terlipresina. En conejos se produjeron abortos, probablemente relacionados con la toxicidad materna, y se observaron anomalías de la osificación en un pequeño número de fetos y un solo caso aislado de paladar hendido.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes
Cloruro de sodio
Ácido acético
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Agua para inyección.

Incompatibilidades
Debido a la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Periodo de validez
Sin abrir: 36 meses
Una vez abierto el vial, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Precauciones especiales de conservación
Conservar en heladera (2°C-8°C). No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior.

Naturaleza y contenido del envase
Viales de vidrio incoloro, cerrados con tapón de goma de bromobutilo y sellados con una cápsula de aluminio flip-off. Tamaños de envase: envases conteniendo 1 vial por 5 ml y por 10 ml.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
Para un solo uso.
No requiere condiciones especiales.
Desechar la solución no utilizada.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Laboratorio Gador S.A. N° 259 – La Paz 2257 – Montevideo - Uruguay

Date of revision: September 2020

EVER VALINJECT

320514-001