

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERPRESSIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/5 mL
(TERLIPRESINA ACETATO)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Everpressin solución inyectable

1 mg/5 mL (Terlipresina acetato)

~~Terlipresina acetato EVER Pharma~~~~0,2 mg / mL solución inyectable~~**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Everpressin solución inyectable 1 mg/5 mL (terlipresina acetato) ~~Terlipresina acetato EVER Pharma 0,2 mg / mL solución inyectable,~~

~~La expresión de fuerza puede expresarse de manera diferente en las versiones nacionales de SmPC para reflejar las definiciones nacionales establecidas utilizadas en la práctica clínica.~~

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- 5 ml de solución para inyección contienen 1 mg de acetato de terlipresina correspondiente a 0,85 mg de terlipresina.
- ~~- 10 ml de solución para inyección contienen 2 mg de acetato de terlipresina correspondientes a 1,7 mg de terlipresina.~~
- Cada ml contiene 0,2 mg de acetato de terlipresina correspondiente a 0,17 mg de terlipresina

Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene 0,8 mmol (18,4 mg) de sodio por dosis de 5 ml y 1,6 mmol (36,8 mg) de sodio por cada dosis de 10 ml. Para ser tomado en consideración por pacientes con una dieta controlada de sodio.

Para ver la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable ~~para inyección.~~

Solución acuosa incolora transparente con un pH de 4,0 - 5,0 y una osmolaridad de 270 - 330 mOsm/L.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de varices esofágicas sangrantes.

4.2 Posología y método de administraciónPosología

Adultos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERPRESSIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/5 mL
(TERLIPRESINA ACETATO)

1) Manejo a corto plazo de varices esofágicas sangrantes:

La administración de terlipresina sirve a la atención de emergencia para hemorragia aguda por várices esofágicas hasta que esté disponible la terapia endoscópica. Posteriormente, la administración de terlipresina para el tratamiento de varices esofágicas suele ser una terapia adyuvante para la hemostasia endoscópica.

Dosis inicial: La dosis inicial recomendada es de 1 a 2 mg de acetato de terlipresina (equivalente a 5 a 10 mL de solución) administrados por inyección intravenosa durante un período de tiempo.

Dependiendo del peso corporal del paciente, la dosis se puede ajustar de la siguiente manera:

- peso inferior a 50 kg: 1 mg de ~~acetato de terlipresina~~ **Terlipresina acetato** (5 mL)
- peso de 50 kg a 70 kg: 1,5 mg de ~~acetato de terlipresina~~ **Terlipresina acetato** (7,5 mL)
- peso superior a 70 kg: 2 mg de ~~acetato de terlipresina~~ **Terlipresina acetato** (10 mL)

Dosis de mantenimiento: Después de la inyección inicial, la dosis puede reducirse a 1 mg de acetato de terlipresina cada 4 a 6 horas.

1 a 2 mg de acetato de terlipresina correspondiente a 0,35 a 1,7 mg de terlipresina

El valor aproximado de la dosis máxima diaria de **Everpressin solución inyectable 1 mg/5 mL acetato de terlipresina de EVER Pharma** ~~0,2 mg / mL solución inyectable~~ es de 120 µg de acetato de terlipresina por kg de peso corporal.

La terapia debe limitarse a 2 a 3 días en adaptación al curso de la enfermedad. La inyección intravenosa debe administrarse durante un período de un minuto.

2) En el síndrome hepatorenal tipo 1:

~~Una inyección i.v. de 1 mg de acetato de terlipresina cada 6 horas durante al menos 3 días. Si después de 3 días de tratamiento, la disminución de la creatinina sérica es inferior al 30% con respecto a la línea de base, se deberá considerar duplicar la dosis a 2 mg cada 6 horas.~~

~~El tratamiento con terlipresina debe interrumpirse si no hay respuesta al tratamiento (definido como una disminución de la creatinina sérica inferior al 30% el día 7 con respecto a la línea base) o en pacientes con respuesta completa (valores de creatinina sérica inferiores a 1,5 mg / dL por al menos dos días consecutivos).~~

~~En pacientes que muestran una respuesta incompleta (disminución de la creatinina sérica de al menos 30% con respecto a la línea de base, pero sin alcanzar un valor inferior a 1,5 mg / dL en el día 7), el tratamiento con terlipresina se puede mantener hasta un máximo de 14 días.~~

~~En la mayoría de los estudios clínicos que respaldan el uso de terlipresina para el tratamiento del síndrome hepatorenal, la albúmina humana se administró simultáneamente a una dosis de 1 g / kg de peso corporal el primer día y luego a una dosis de 20 a 40 g / día.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERPRESSIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/5 mL
(TERLIPRESINA ACETATO)

~~La duración habitual del tratamiento del síndrome hepatorenal es de 7 días, siendo la duración máxima recomendada de 14 días.~~

Pacientes de edad avanzada

~~El Everpressin solución inyectable 1 mg/5 mL acetato de terlipresina de EVER Pharma 0,2 mg / mL solución inyectable~~ debe usarse con precaución en pacientes mayores de 70 años (ver sección 4.4).

Población pediátrica

~~El Everpressin solución inyectable 1 mg/5 mL acetato de terlipresina de EVER Pharma 0,2 mg / mL solución inyectable~~ no se recomienda en niños y adolescentes debido a la experiencia insuficiente en seguridad y eficacia (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

~~El Everpressin solución inyectable 1 mg/5 mL acetato de terlipresina de EVER Pharma 0,2 mg / mL solución inyectable~~ solo debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Método de administración

Para uso intravenoso solamente. La solución debe ser inspeccionada antes de la administración. No use ~~el Everpressin solución inyectable 1 mg/5 mL acetato de terlipresina de EVER Pharma 0,2 mg / mL solución inyectable~~ si contiene partículas o está decolorado.

Para la administración, el volumen requerido debe extraerse del ~~vial~~ frasco ampolla con una jeringa.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
- Embarazo

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

En principio, el uso del producto debe limitarse a la supervisión del especialista en unidades con instalaciones para el control regular del sistema cardiovascular, hematología y electrolitos.

~~El Everpressin solución inyectable 1 mg/5 mL acetato de terlipresina de EVER Pharma 0,2 mg / mL solución inyectable~~ solo debe usarse con precaución y bajo un control estricto de los pacientes en los siguientes casos:

- shock séptico
- asma bronquial, deficiencias respiratorias
- hipertensión no controlada
- enfermedades vasculares cerebrales o periféricas
- arritmia cardíaca

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERPRESSIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/5 mL
(TERLIPRESINA ACETATO)

- deficiencias coronarias o infarto de miocardio previo
- insuficiencia renal crónica
- pacientes ancianos mayores de 70 años ya que la experiencia es limitada en este grupo.

También los pacientes hipovolémicos a menudo reaccionan con un aumento de vasoconstricción y reacciones cardíacas atípicas.

La terlipresina tiene un efecto antidiurético débil (solo el 3% del efecto antidiurético de la vasopresina nativa), por lo tanto, los pacientes con antecedentes de metabolismo electrolítico alterado deben controlarse para detectar una posible hiponatremia e hipopotasemia.

Se aconseja controlar continuamente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el sodio y el potasio séricos y el equilibrio de líquidos.

En situaciones de emergencia que requieren un tratamiento inmediato antes de enviar al paciente a un hospital, se deben considerar los síntomas de hipovolemia.

Antes del uso de terlipresina para el síndrome hepatorenal, se debe determinar que el paciente tiene una insuficiencia renal funcional aguda y esta insuficiencia renal funcional no responde a una terapia de expansión plasmática adecuada.

La terlipresina no tiene efecto sobre la hemorragia arterial.

Para evitar la necrosis local en el sitio de inyección, la inyección debe administrarse por vía intravenosa.

Necrosis de la piel:

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado varios casos de isquemia cutánea y necrosis no relacionada con el sitio de la inyección (ver sección 4.8). Los pacientes con hipertensión venosa periférica u obesidad mórbida parecen tener una mayor tendencia a esta reacción. Por lo tanto, se debe tener extrema precaución cuando se administre terlipresina en estos pacientes.

Torsade de pointes:

Durante los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado varios casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares que incluyen "Torsade de pointes" (ver sección 4.8). En la mayoría de los casos, los pacientes tenían factores predisponentes como la prolongación basal del intervalo QT, anomalías electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia) o medicamentos con efecto concomitante en la prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener extrema precaución en el uso de terlipresina en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, anomalías electrolíticas, medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT, como antiarrítmicos de clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicamentos que pueden causar hipocalemia o hipomagnesemia (p. ej., algunos diuréticos) (ver sección 4.5).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERPRESSIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/5 mL
(TERLIPRESINA ACETATO)

Poblaciones especiales

Se debe tener especial precaución en el tratamiento de niños, adolescentes y pacientes de edad avanzada, ya que la experiencia es limitada y no existen datos de seguridad y eficacia disponibles con respecto a la recomendación de dosificación en esta población.

Este medicamento contiene 0,8 mmol (o 18,4 mg) de sodio por dosis de 5 ml y 1,6 mmol (o 36,8 mg) de sodio por dosis de 10 ml. Para ser tomado en consideración por pacientes con una dieta controlada de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La terlipresina aumenta el efecto hipotensor de los betabloqueantes no selectivos en la vena porta. La reducción en la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco causada por el tratamiento puede atribuirse a la inhibición de la actividad reflexogénica del corazón a través del nervio vago como resultado del aumento de la presión sanguínea. El tratamiento concomitante con medicamentos que se sabe que inducen bradicardia (por ejemplo, propofol, sufentanil) puede causar bradicardia grave.

La terlipresina puede desencadenar arritmias ventriculares, incluida la "Torsade de pointes" (ver secciones 4.4 y 4.8). Por lo tanto, se debe tener extrema precaución en el uso de terlipresina en pacientes con medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT, como antiarrítmicos de clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicamentos que pueden causar hipocalcemia o hipomagnesemia (p. diuréticos).

4.6 Embarazo y lactanciaEl embarazo

~~El Everpressin solución inyectable 1 mg/5 mL acetato de terlipresina de EVER Pharma 0,2 mg / mL solución inyectable~~ está contraindicado durante el embarazo ya que se ha demostrado que la terlipresina causa contracciones uterinas y un aumento de la presión intrauterina al principio del embarazo y puede disminuir el flujo sanguíneo uterino. La terlipresina puede tener efectos nocivos en el embarazo y el feto. El aborto espontáneo y la malformación se han demostrado en conejos después del tratamiento con terlipresina (ver sección 5.3).

Lactancia

No se sabe si la terlipresina se excreta en la leche materna humana. La excreción de terlipresina en la leche no se ha estudiado en animales. No se puede excluir un riesgo para el niño amamantado.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir / abstenerse de la terapia con terlipresina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERPRESSIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/5 mL
(TERLIPRESINA ACETATO)

4.8 Reacciones adversas ~~Efectos indeseables~~

Tratamiento de varices esofágicas sangrantes y ~~tratamiento de urgencia del síndrome hepatorenal tipo 1 (según definición de los criterios IAC)~~ con Everpressin solución inyectable 1 mg/5 mL acetato de terlipesina de EVER Pharma 0,2 mg / mL solución inyectable (1 mg por vía intravenosa y más) puede ir acompañada de reacciones adversas en la Tabla 1.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1 / 10$); Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas

MedDRA Sistema Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Común	No común Poco frecuentes	Raras Rare	No conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Metabolismo y desordenes nutricionales			Hiponatremia	Hiperglicemia	
Desordenes del sistema nervioso		Dolor de cabeza	Desencadenante de trastorno convulsivo	Stroke Ataque cerebrovascular	
Desordenes 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 padecen hipertensión (generalmente, disminuye espontáneamente), fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia, dolor de pecho, infarto de miocardio, sobrecarga de	Isquemia al miocardio	Falla Insuficiencia cardíaca, Torsade de Pointes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERPRESSIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/5 mL
(TERLIPRESINA ACETATO)

			líquidos con edema pulmonar		
Desordenes vasculares		Hipertension <u>Hipertensión</u> , hipotensión, isquemia periférica, vasoconstricción <u>vasoconstricción</u> , palidez facial	Isquemia intestinal, cianosis periférica, sofocos		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Dolor en el pecho, broncoespasmo, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria	Disnea	
Desordenes gastrointestinales		Calambres abdominales transitorios, diarrea transitoria	Náuseas transitorias, vómitos transitorios		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Palidez	Linfagitis		Necrosis de la piel no relacionada con el sitio de administración
Sistema reproductivo y trastornos mamarios		Calambres abdominales (en mujeres)			
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales					Constricción uterina, disminución del flujo sanguíneo uterino
Trastornos generales y condición del sitio de administración				Necrosis local cutánea	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERPRESSIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/5 mL
(TERLIPRESINA ACETATO)

Durante los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado varios casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares que incluyen "Torsade de pointes" (ver secciones 4.4 y 4.5).

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado varios casos de isquemia cutánea y necrosis no relacionada con el sitio de la inyección (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

La dosis recomendada no debe excederse en ningún caso, ya que el riesgo de efectos adversos circulatorios severos depende de la dosis.

Una crisis hipertensiva aguda, especialmente en pacientes con hipertensión reconocida, se puede controlar con un alfa bloqueante de tipo vasodilatador, por ejemplo 150 microgramos de clonidina por vía intravenosa.

La bradicardia que requiere tratamiento debe tratarse con atropina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones hormonales sistémicas, hormonas del lóbulo pituitario posterior, vasopresina y análogos, código ATC: H01BA04

La terlipresina inhibe la hipertensión portal con una reducción simultánea de la circulación sanguínea en los vasos porta. La terlipresina contrae el músculo esofágico liso con compresión consecutiva de varices esofágicas.

La pre-hormona inactiva terlipresina libera lentamente la lisina-vasopresina bioactiva. La eliminación metabólica se produce de forma concomitante y en un periodo de 4 a 6 horas. Por lo tanto, las concentraciones permanecen continuamente por encima de la dosis efectiva mínima y por debajo de las concentraciones tóxicas.

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

Sistema gastrointestinal:

La terlipresina aumenta el tono de las células musculares lisas vasculares y extravasculares. El aumento de la resistencia vascular arterial conduce a la disminución de la hipervolemia esplácnica. La disminución del suministro de sangre arterial conduce a la reducción de la presión en la circulación portal. Los músculos intestinales se contraen concomitantemente, lo que aumenta la motilidad intestinal. La pared muscular del esófago también se contrae lo que lleva al cierre de varices inducidas experimentalmente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERPRESSIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/5 mL
(TERLIPRESINA ACETATO)

Riñones:

La terlipresina tiene solo un 3% de efecto antidiurético de la vasopresina nativa. Esta actividad residual no tiene importancia clínica. La circulación sanguínea renal no es significativamente afectada en condición normovolémica. Sin embargo, la circulación sanguínea renal aumenta en condiciones de hipovolemia.

Presión sanguínea:

La terlipresina induce un efecto hemodinámico lento que dura de 2 a 4 horas. La presión arterial sistólica y diastólica aumentan levemente. Se ha observado un aumento de la presión arterial más intenso en pacientes con hipertensión renal y esclerosis general de los vasos sanguíneos.

Corazón:

Todos los estudios informaron que no se observaron efectos cardio-tóxicos, ni siquiera bajo la dosis más alta de terlipresina. Las influencias en el corazón, como bradicardia, arritmia, insuficiencia coronaria, ocurren posiblemente debido a los efectos constrictivos vasculares reflejos o directos de la terlipresina.

Útero:

La terlipresina causa una disminución significativa en el flujo sanguíneo endometrial y miometrial.

Piel:

El efecto vasoconstrictor de la terlipresina causa una disminución significativa en la circulación sanguínea de la piel. Todos los estudios informaron palidez evidente en la cara y el cuerpo.

En conclusión, las principales propiedades 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la inyección intravenosa en bolo, la eliminación de terlipresina sigue una cinética de segundo orden. La vida media plasmática se calculó entre 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 división de los grupos de glicilo de la terlipresina lisina-vasopresina se libera lentamente y alcanza concentraciones máximas después de 120 minutos. La orina contiene solo el 1% de la terlipresina inyectada, lo que indica un metabolismo casi completo por endo y exopeptidasas del hígado y los riñones.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad de dosis única y repetida y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con terlipresina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERPRESSIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/5 mL
(TERLIPRESINA ACETATO)

En dosis relevantes para humanos, los únicos efectos observados en animales fueron aquellos atribuidos a la actividad farmacológica de la terlipresina.

Las reacciones adversas observadas en estudios en animales con posible relevancia para el uso clínico fueron las siguientes:

Debido a su efecto farmacológico sobre los músculos lisos, la terlipresina puede inducir el aborto en el primer trimestre.

Un estudio embriofetal en ratas no demostró efectos adversos de la terlipresina. En los conejos se produjeron abortos, probablemente relacionados con la toxicidad materna, y hubo anomalías de la osificación en un pequeño número de fetos y un solo caso aislado de paladar hendido.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Cloruro de sodio
- Ácido acético glacial
- Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
- Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
- Agua para ~~preparaciones~~ inyectables

6.2 Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Sin abrir: 24 meses

Una vez que se ha abierto el ~~vial~~ frasco ampolla, el producto debe usarse de inmediato.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en el refrigerador (2 ° C a 8 ° C). No congelar. Almacenar ~~en el vial~~ frasco ampolla en el envase secundario-cartón exterior.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

~~Viales de vidrio incoloro, cerrados con tapón de goma de bromobutilo y sellados con una tapa de aluminio abatible.~~

Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro, con tapón de goma de bromobutilo y capuchón de aluminio con cierre de plástico.

Cada ~~vial~~ frasco ampolla contiene 5 ml ~~o 10 ml~~ de solución.

REF. RF979052/18

REG. ISP N° F-24978/19

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVERPRESSIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/5 mL
(TERLIPRESINA ACETATO)

Tamaño del ~~envase~~ ~~paquete~~: 1 x 5 mL, 5 x 5 mL, ~~1 x 10 mL, 5 x 10 mL~~

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Para un solo uso.

Ningún requerimiento especial.

Deseche cualquier solución no utilizada.

Todo medicamento o material de desecho no utilizado se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

