



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N°

10884

BUENOS AIRES,

10 DIC. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012085-15-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FERRING S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto GLYPRESSIN / TERLIPRESINA ACETATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, TERLIPRESINA ACETATO 1mg, autorizado por el Certificado N° 45.229.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 72 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

ESV



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 10884**

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 22 a 25, 27 a 30, 32 a 35, desglosando de fojas 22 a 25, para la Especialidad Medicinal denominada GLYPRESSIN / TERLIPRESINA ACETATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, TERLIPRESINA ACETATO 1mg, propiedad de la firma LABORATORIOS FERRING S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.229 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-012085-15-0

DISPOSICIÓN N°

**10884**

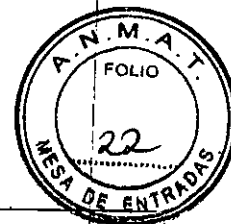
mb

2

**Ing. ROGÉLIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ESV

10884 10 DIC. 2015



PROYECTO DE PROSPECTO

**GLYPRESSIN®**

**TERLIPRESINA ACETATO 1 mg**

**Inyectable I.V.**

Industria Alemana

Venta Bajo Receta

**Fórmula**

Cada frasco-ampolla contiene: Terlipresina acetato 1,0 mg (correspondiente a 0,86 mg de terlipresina base libre). Excipiente: manitol 10,0 mg.

Cada ampolla de diluyente contiene: cloruro de sodio 45 mg y agua para inyección c.s.p. 5 ml. GLYPRESSIN® (acetato de terlipresina) 1 mg se presenta como polvo liofilizado estéril para inyección, acompañado con una ampolla de 5 ml de diluyente estéril.

**Acción terapéutica**

Código ATC: H 01BA04. Vasopresina y análogos.

**Indicaciones**

Tratamiento de varices esofágicas sangrantes.

Tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1, caracterizado por insuficiencia renal aguda, en pacientes sufriendo de cirrosis severa, con ascitis.

**Propiedades farmacodinámicas**

La terlipresina tiene inicialmente efecto propio, aunque es luego convertida por clivaje enzimático a lisina-vasopresina. Dosis de 1 a 2 mg reducen efectivamente la presión venosa portal y produce una marcada vasoconstricción. El descenso de la presión portal y del flujo sanguíneo de la vena álgica depende de la dosis. El efecto de una dosis baja se reduce luego de 3 horas, mientras que la información hemodinámica indica que la dosis de 2 mg es más efectiva que la de 1 mg, dado que la mayor dosis produce un efecto más confiable a lo largo de las 4 horas de cada período de tratamiento.

**Farmacocinética**

La farmacocinética sigue un modelo bi-compartimental. Se ha determinado que la vida media es de aproximadamente 40 minutos, el clearance (aclaramiento) metabólico es de aproximadamente 9 ml/kg/min y el volumen de distribución de 0,5 l/kg.

La concentración esperada de lisina-vasopresina aparece inicialmente en plasma a los 30 minutos de la administración de Glypressin, obteniéndose un pico de concentración entre los 60 y 120 minutos.

Debido a la reactividad cruzada del 100%, no existen métodos de RIA (radioinmunoanálisis) específicos disponibles para diferenciar la terlipresina de la lisina-vasopresina.

**Posología y Método de administración**

Varices esofágicas sangrantes

Adultos:

Deberá administrarse una dosis inicial de 2 mg de terlipresina acetato intravenosa cada 4 horas. El tratamiento debe mantenerse hasta que se haya controlado el sangrado por al menos 24 horas, con un máximo de 48 horas (nótese que el Consenso de Baveno VI recomienda 5 días de tratamiento).

Rubén Polita  
Apoderado  
Laboratorio Ferring S.A.

1

*[Firma]*  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
FARM. ALEJANDRO ALMENDRINI  
M.N. 10850

ESV



Luego de la dosis inicial, la misma puede ajustarse a 1 mg por vía intravenosa cada 4 horas en pacientes con un peso corporal menor a 50 kg o si manifestara algún evento adverso.

#### Síndrome hepatorenal tipo 1

Administrar de 3 a 4 mg por vía intravenosa en 24 horas, dividida en 3 o 4 administraciones.

Si al cabo de 3 días de tratamiento, no se registra ninguna disminución de la creatininemia, se aconseja interrumpir el tratamiento con GLYPRESSIN®.

En los demás casos, continuar el tratamiento con GLYPRESSIN® hasta obtener una creatininemia menor a 130 micromoles/l o una reducción de, al menos, el 30% de la creatininemia medida al momento del diagnóstico del síndrome hepatorenal.

La duración estándar del tratamiento es de 10 días en promedio.

#### **Contraindicaciones**

Embarazo.

Hipersensibilidad a terlipresina o cualquiera de los excipientes.

#### **Advertencias y Precauciones**

Es esencial el monitoreo de la presión sanguínea, frecuencia cardíaca y balance hídrico durante el tratamiento. Para evitar la necrosis local en el sitio de inyección, debe administrarse por vía intravenosa.

GLYPRESSIN® deberá utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión o patologías cardíacas. No debe usarse GLYPRESSIN® en pacientes con shock séptico y bajo gasto cardíaco.

Se debe tener especial precaución en el tratamiento de niños y pacientes mayores, dado que la experiencia en estos grupos es limitada.

Este producto contiene 1,33 mmol de sodio por ampolla. Debe tenerse en cuenta en pacientes que llevan una dieta baja en sodio.

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La terlipresina aumenta el efecto hipotensivo a nivel de la vena porta de los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos.

El tratamiento concomitante con drogas que producen bradicardia (ej: propofol, sufentanilo) puede disminuir la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. Estos efectos se deben a la inhibición reflexogénica de la actividad cardíaca a través del nervio vago debido a la hipertensión.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

El tratamiento con terlipresina durante el embarazo está contraindicado.


Está demostrado que la terlipresina causa contracciones uterinas y aumenta la presión intrauterina en la fase temprana del embarazo y puede disminuir el flujo sanguíneo uterino. La terlipresina puede tener efectos dañinos sobre el embarazo y el feto.

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

##### **Lactancia**

Se desconoce si terlipresina se excreta a través de la leche materna. La excreción de terlipresina en la leche no ha sido estudiada en animales. No puede descartarse un riesgo para el lactante. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia, o la de continuar o interrumpir el tratamiento con terlipresina debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el lactante y el beneficio del tratamiento con terlipresina para la madre.

  
**Rubén Polita**  
 Apoderado  
 Laboratorios Ferring S.A.

  
 LABORATORIOS FERRING S.A.  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
 M.N. 10960



### Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

### Información preclínica de seguridad

La información preclínica no muestra un riesgo especial de toxicidad o genotoxicidad para los seres humanos, según estudios convencionales realizados con dosis única y dosis repetidas. A dosis relevantes para humanos, los únicos efectos observados en animales fueron aquellos atribuibles a la acción farmacológica de la terlipresina.

Un estudio embrio-fetal en ratas no mostró efecto adverso alguno de la terlipresina, aunque se produjeron abortos en conejos, que probablemente estuvieron relacionados con la toxicidad materna; además, se produjeron anomalías de la osificación en un pequeño número de fetos y un solo caso aislado de paladar hendido.

No se han realizado estudios sobre carcinogenicidad con terlipresina.

### Reacciones adversas

A continuación se informan las reacciones adversas informadas según su frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas según MedDRA	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco Frecuente ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hiponatremia, si no se realiza un monitoreo de fluidos	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Fibrilación atrial, extrasístoles ventriculares, taquicardia, dolor de pecho, infarto de miocardio, sobrecarga de fluidos con edema pulmonar, torsade de pointes, insuficiencia cardíaca	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Distrés respiratorio Insuficiencia respiratoria	Disnea
Trastornos vasculares	Vasoconstricción periférica, isquemia periférica, palidez facial, hipertensión	Isquemia intestinal, cianosis periférica, sofocos	
Trastornos gastrointestinales	Calambres abdominales transitorios, diarrea transitoria	Náuseas transitorias, Vómitos transitorios	
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo		Necrosis cutánea	
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales		Hipertonía uterina, Isquemia uterina	

ESV

Rubén Polita  
Apoderado  
Laboratorios Ferring S.A.

Alejandro Ferring  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENECHINI  
M.N. 10860



10884

Trastornos generales y en el sitio de administración		Necrosis en el sitio de inyección		
--	--	-----------------------------------	--	--

**Sobredosis**

No debe excederse la dosis recomendada (2 mg de terlipresina acetato o 1,7 mg de terlipresina base libre /cada 4 horas) dado que el riesgo de efectos adversos circulatorios severos es dependiente de la dosis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:(011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas:(011) 4654-6648 / 4658-7777

**Presentación**

Envase conteniendo 1, 5 ó 20 frascos-ampolla con 1 mg de acetato de terlipresina y 1, 5 ó 20 ampollas con diluyente, siendo la última presentación de uso hospitalario exclusivo.

**Conservación**

Mantener a temperatura entre 15°C y 25°C, proteger de la luz.  
Una vez reconstituida, utilizar inmediatamente.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 45.229

Fabricado en ALEMANIA: Haupt Pharma Wülfing GmbH, Bethelner landstrabe 18, 31028 Gronau/Leine, Alemania.

Acondicionado alternativamente en Ferring International Center SA, Chemin de la Vergognausaz 50, 1162 Saint-Prex, Suiza.


Importado y distribuido por:

Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini - Farmacéutico

Fecha de última revisión:

  
Rubén Polita  
Apoderado  
Laboratorios Ferring S.A.

  
LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.N. 104240

ESV