

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9700303
Разрешение №	69160 16-06-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕМЕСТИП 0,1 mg/ml инжекционен разтвор
REMESTYP® 0,1 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една ампула с 2 ml инжекционен разтвор съдържа 0,2 mg терлипресин ацетат.

Помощни вещества:

Една ампула с 2 ml инжекционен разтвор съдържа 7,3 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кървене от храносмилателния и урогениталния тракт при възрастни и деца - напр. езофагеални варици, стомашна и дуоденална язва, функционални и други метрорагии, по време на раждане и аборт и подобни случаи.

Кървене във връзка с хирургични операции и по-специално в областта на корема и малкия таз. Локално приложение напр. при гинекологични операции в областта на маточната шийка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Първоначално се поставя една интравенозна инжекция от 2 mg терлипресин на всеки 4 часа. Лечението трябва да продължи, докато кървенето стане контролирано в продължение на 24 часа, но най-много до 48 часа. След първоначалната доза, дозата може да се коригира на 1 mg интравенозно на всеки 4 часа при пациенти с телесно тегло <50 kg или ако възникнат нежелани реакции.

Специална популация

Старческа възраст

Няма налични данни относно препоръките за дозиране при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Няма налични данни относно препоръките за дозиране при педиатричната популация.



Начин на приложение

IV инжекция

Тип 1 хепаторенален синдром: IV инжекция или IV инфузия

Кървене от езофагеални варици:

1 mg (1000 µg) на всеки 4 - 6 часа за период от 3 – 5 дни.

За да се предотврати рецидив на кървене, лечението трябва да бъде продължено до контрол на кървенето в продължение на 24 до 48 часа.

Лекарственият продукт се прилага интравенозно, обикновено като болусна форма или под формата на краткосрочна инфузия.

Други видове кървене от гастроинтестиналния тракт: 1 mg (1000 µg) на всеки 4 - 6 часа. Продуктът може да се използва още като първа помощ извън хирургията, ако има клинично съмнение за кървене от горната част на гастроинтестиналния тракт.

Кървене от спланхниковата област при деца: обичайната доза варира от 8 до 20 µg/kg телесно тегло, разпределена на интервали от 4 до 8 часа. Приложението трябва да продължи през целия период на кървене, общата препоръка е то да се продължи както в случаите на кървене при възрастни. За склерозирали езофагеални варици се прилага струйно венозно в единична доза от 20 µg/kg телесно тегло.

Кървене от урогениталния тракт: Имайки предвид разликите между активността на плазмените и тъканните ендопептидази, дозата варира в широк диапазон - от 0,2 до 1,0 mg на всеки 4 - 6 часа.

При ювенилни метрорагии се препоръчват дози от 5 до 20 µg/kg телесно тегло.

Локално приложение при гинекологични операции: 0,4 mg (400µg) се разреждат до 10 ml с разтвор на NaCl, след което се прилагат интрацервикално и/или парацервикално. При този начин на приложение ефектът се появява след около 5 - 10 минути. Ако е необходимо дозата може да бъде увеличена или повторно приложена.

4.3 Противопоказания

Противопоказан е по време на бременност.

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Противопоказан при пациенти с настояща или скорошна (в рамките на последните 3 месеца) исхемична сърдечно-съдова болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечни, белодробни и съдови болести

По време на лечението трябва редовно да се извършват проверки на кръвното налягане, ЕКГ, сърдечната честота, серумните нива на натрий и калий, както и баланса на течности. Трябва да се подхожда внимателно при лечение на пациенти с хипертония или установено сърдечно заболяване.

Да се внимава при лечението на пациенти с история на исхемична сърдечно-съдова болест, тъй като терлипесин може да предизвика исхемия.

Септичен шок



При пациенти със септичен шок с нисък сърдечен дебит, не трябва да се използва терлипесин.

Реакция в мястото на инжектиране

За да се избегне локална некроза на мястото на инжектиране, инжекцията трябва да се постави интравенозно.

Кожна некроза

По време на постмаркетинговото наблюдение с терлипесин са съобщавани няколко случая на кожна исхемия и некроза, които не са свързани с мястото на инжектиране (вж. точка 4.8). Пациентите със захарен диабет и затлъстяване изглежда имат по-голяма склонност към тази реакция. Поради това трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се прилага терлипесин при такива пациенти.

Torsade de pointes

По време на клинични изпитвания и постмаркетингови проучвания са докладвани няколко случая на удължаване на QT-интервала и вентрикуларни аритмии, включително "Torsade de pointes" (вж. т. 4.8). В повечето случаи пациентите са имали предразполагащи фактори, като начално удължаване на QT интервал, електролитни аномалии (хипокалиемия, хипомагнеземия) или са взимали лекарства със съпътстващ ефект върху QT интервала. Поради това следва да се упражнява изключителна предпазливост при използването на терлипесин при пациенти с история на удължаване на QT интервала, електролитни аномалии или съпътстващи лекарства, които могат да удължат QT интервала (вж. т. 4.5).

Помощни вещества

Количеството на натрий зависи от приложената доза.

1 ml от разтвора съдържа 3,65 mg натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 3,65 mg натрий на ml, което е еквивалентно на 0,18% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Хипотоничният ефект на неселективните бета-блокери върху порталната вена се увеличава при приложение на терлипесин. Съвместното лечение с лекарствени продукти с известен брадикарден ефект (напр. пропофол, суфентанил) може да намали сърдечната честота и сърдечния дебит. Тези ефекти се дължат на рефлексното потискане на сърдечната дейност чрез вагусовия нерв поради повишаване на кръвното налягане.

Терлипесин може да провокира "torsade de pointes" (вж. т. 4.4 и т. 4.8). Следователно следва да се упражнява изключителна предпазливост при използването на терлипесин при пациенти със съпътстваща терапия с лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала, като антиаритмични лекарства клас IA и III, еритромицин, някои антихистамини и трициклични антидепресанти или лекарства, които могат да причинят хипокалиемия или хипомагнеземия (напр. някои диуретици).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Лечението с терлипесин по време на бременност е противопоказано (вж. т. 4.3 и т. 5.3). Доказано е, че терлипесин предизвиква контракции на матката и увеличено вътрематочно налягане по време на ранната бременност и може да намали притока на кръв към матката. Терлипесин може да има вредно въздействие върху бремеността и фетуса.

При зайци са наблюдавани спонтанни аборти и малформации след лечение с терлипесин.

Кърмене

Не е известно дали терлипесин се отделя в кърмата. Екскрецията на терлипесин в млякото не е била проучвана при животни. Риск за кърмачето не може да бъде изключен. Решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с терлипесин се взема, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с терлипесин за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на терлипесин върху фертилитета при хора. Изследванията при животни не сочат за вредно въздействие на терлипесин върху мъжкия фертилитет (вж. т. 5.3.)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания относно влиянието върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните проучвания са коремна болка, гадене, диария, бледност, повръщане и брадикардия.

Антидиуретичният ефект на терлипесин може да причини хипонатриемия, ако не се упражнява контрол върху баланса на течности.

Табличен списък на нежеланите реакции

MedDRA					
Системно-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	Редки (≥1/10000 до <1/1000)	С неизвестна честота*
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипонатриемия			
Нарушения на нервната система		Главоболие			



Сърдечни нарушения		Брадикардия Тахикардия Болка в гърдите	Предсърдно мъждене Камерни екстрасистоли** Инфаркт на миокарда Torsade de pointes Сърдечна недостатъчност		
Съдови нарушения		Вазоконстрикция Периферна исхемия Бледност Хипертония Цианоза	Горещи вълни		
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения		Белодробен едем Диспнея	Респираторен дистрес Респираторна недостатъчност		
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Диария Гадене Повръщане	Интестинална исхемия		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Кожна некроза (няма връзка с мястото на** приложение)***		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					Хипертонус на матката Исхемия на матката
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Некроза на мястото на инжектиране		

* Честотата на тези нежелани събития не може да бъде определена въз основа на наличните данни

** Нежеланите реакции, идентифицирани от постмаркетингови източници, са представени по категория честота въз основа на теоретично изчислена честота, ако не са наблюдавани в клинични проучвания

***Вижте точка 4.4 за допълнителна информация

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на



съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване на:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София, България
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Препоръчителната доза в конкретната пациентска популация не трябва да се превишава, тъй като е налице дозозависим риск от тежки нежелани реакции, свързани с кръвообращението.

Повишеното кръвно налягане при пациенти с установена хипертония може да се контролира с 150 mcg клонидин интравенозно.

В случай на брадикардия да се приложи атропин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормони на задния дял на хипофизата (вазопресин и аналози).

АТС код: H01BA04

Терлипресин (триглицил-лизин-вазопресин) е синтетичен аналог на естествения хормон от задния дял на хипофизата вазопресин.

Терлипресин е прекурсор с частична вътрешна активност. Терлипресин се трансформира в напълно активния метаболит лизин-вазопресин (ЛВП) посредством ензимно разграждане. ЛВП запазва терапевтична концентрация за период от 4-6 часа. Дозите от 1 и 2 mg терлипресин ацетат ефективно намаляват налягането в порталната вена и имат изразен вазоконстриктивен ефект. Намаляването на порталното налягане и кръвотока във вена азигос е дозозависимо. Ефектът от ниската доза намалява след 3 часа, докато хемодинамичните данни показват, че 2 mg са по-ефективни от 1 mg, с устойчив ефект през периода на лечението (4 до 6 часа).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства следват двукомпартиментен модел с фаза на бързо разпределение.

Абсорбция

Терлипресин се прилага по интравенозен път, което води до незабавна системна експозиция, която не изисква абсорбция.

Разпределение

При пациенти с чернодробна цироза с или без хепаторенален синдром, разпределение е от порядъка между 0,2 и 0,5 l/kg.

Биотрансформация



Концентрацията на активния метаболит, лизин-вазопресин, започва да се увеличава приблизително 30 минути след болусно приложение на терлипресин, като пиковите нива се достигат между 60 и 120 минути след администрирането на терлипресин.

Елиминиране

Полувремето за елиминиране на терлипресин е приблизително 40 минути при пациенти с чернодробна цироза с и без хепаторенален синдром, като клирънса е в порядъка между 5 и 9 ml/kg/min.

Линейност

Терлипресин демонстрира дозозависимо и приблизително пропорционално покачване на общата експозиция (AUC) след единични интравенозни инжекции при здрави индивиди (n-2-14 субекти в дозова група) в дозов диапазон между 5 и 30 µg/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не разкриват специален риск за хора, въз основа на конвенционални изследвания за токсичност на единична и повтарящи се дози и изследвания за генотоксичност. При дози, приложими за хора, единствените ефекти, наблюдавани при животни, са ефектите, относими към фармакологичната активност на терлипресин. Не са налични фармакокинетични данни от животни, но тъй като администрирането е интравенозно, за проучванията с животни може да се предположи системна експозиция при дози кратни на максималните дози за хора.

Ембрио-фетално изследване при плъхове показва отсъствие на неблагоприятен ефект от тетрлипресин, но при зайци се наблюдават спонтанни аборти, вероятно свързани с токсичност при майката, както и аномалии в образуването на костите при малък брой фетуси и единичен случай на вродена цепнатица на небцето.

В проучване върху фертилитета на плъхове, чифтосването между третирани с терлипресин мъжки индивиди и нетретирани женски индивиди не показва влияние върху броя контакти и честотата на осеменяване, но води до намален размер на котилото. Тестикуларната атрофия и нарушенията в спермогенезата, наблюдавани при мъжки плъхове, третирани с терлипресин в продължение на 3 седмици, не са потвърдени. Не са наблюдавани ефекти върху тестисите в други проучвания върху токсичността на повтарящи се дози при плъхове и кучета.

По отношение на терлипресин не са извършвани проучвания за карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид, оцетна киселина 98%, натриев ацетат трихидрат, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура 2 - 8 ° C (в хладилник). Ампулите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина. Да не се замразява.

За период от 1 месец лекарственият продукт може да бъде съхраняван при температура под 25 °C (напр. в линейка)

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветни стъклени ампули в пластмасова подложка, поставени в сгъваема картонена кутия с приложена листовка с указания.

Размери на опаковката:

РЕМЕСТИП 0,1 mg/ml инжекционен разтвор 2 ml x 5 бр. ампули

РЕМЕСТИП 0,1 mg/ml инжекционен разтвор 10 ml x 5 бр. ампули

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът се препоръчва за интравенозно въвеждане и за локално приложение в миометриума. Обикновено продуктът се прилага неразреден или разреден с физиологичен разтвор. При локалното му приложение в миометриума, дозата от 0,4 mg се разрежда с физиологичен разтвор до 10 ml.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ferring GmbH
Wittland 11, D-24109 Kiel
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9700303

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12 Май 1997
14 Януари 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04.2025

