# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 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:

1 ml от продукта съдържа 3,65 mg натрий, което е по-малко от lmmol натрий (23 mg). Една ампула с 2 ml инжекционен разтвор съдържа 7,3 mg натрий.

# 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.

**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 спланхннковата 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 pg/kg телесно тегло.

**Кървене от урогенитялиия тракт:** Имайки предвид разликите между активността на плазмените и тьканните 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.

Продуктът трябва да бъде приложен интравенозно.

**Локално приложение при гинекологични операции:** 0,4 mg (400pg) 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.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на лечението трябва да бъдат наблюдавани кръвното налягане, сърдечната честота и баланса на течности. За да се избегне локална некроза на мястото на инжектиране, инжекцията трябва да се постави интравенозно.

Трябва да се подхожда внимателно при лечение на пациенти с хипертония и сърдечно заболяване.

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

Деца и пациенти в старческа възраст: С особено внимание трябва да се подхожда при лечение на деца и пациенти в старческа възраст, тъй като в тези групи опитът е ограничен.

Няма налични данни по отношение на препоръчителната дозировка при тези специални категории пациенти.

Реместип не е заместител на кръвта при пациенти с намален кръвен обем. Тъй като са наблюдавани, макар и при единични случаи локални некрози след приложението на терлипресин, се препоръчва да се избягва интрамускулното му приложение и прилага в неразредени дози от 0,5 mg и повече строго венозно.

Този лекарствен продукт съдържа натрий.

Количеството на натрий зависи от приложената доза.

1ml от продукта съдържа 3,65 mg натрий, което е по-малко от lmmol натрий (23 mg).

Ако по-малко от 1mmol натрий се прилага с една доза, тогава този продукт съдържа по- малко от Immol натрий (23 mg) в една доза, което означава, че в дествителност е без натрий.

## 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 терлипресин. 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 рефлекторното потискане на сърдечната дейност чрез вагусовия нерв поради повишаване на кръвното налягане.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

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

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

### Кърмене

Не е известно дали терлипресин се отделя в кърмата. Екскрецията на терлипресин 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 терлипресин се взема, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с терлипресин за жената.

## 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

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (честота 1-10%) са бледост, повишено кръвно налягане, болки в корема, гадене, диария и главоболие.

Антидиуретичният ефект на Реместип може да причини хипонатриемия, освен ако балансът на течности е контролиран.

Таблица: честота на нежеланите реакции

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA**  **системно-органен клас** | **ЧЕСТИ** | **НЕЧЕСТИ** | **РЕДКИ** |
| **нарушение** | **(≥1/100 до <1/10)** | **(≥1/1000 до <1/100)** | **(≥1/10000 до <1/1000)** |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** | Главоболие | Хипонатриемия, ако не се контролира приема на течности |  |
| **Нарушения на нервната система** |  |
| **Сърдечни нарушения** | Брадикардия | Предсърдно мъждене |  |
| Камерни екстрасистоли |  |
| Тахикардия |  |
| Болка в гърдите |  |
| Инфаркт на миокарда |  |
| Претоварване с течности свързано с белодробен едем Torsade de pointes Сърдечна недостатъчност |  |
| **Съдови нарушения** | Периферна вазоконстрикция | Интестинална исхемия |  |
| Периферна исхемия | Периферна цианоза |  |
| Бледност на лицето | Горещи вълни |  |
| Хипертония |  |  |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** |  | Респираторен дистрес  Респираторна недостатъчност | Диспнея |
| **Стомашно-чревни нарушения** | Преходни коремни спазми | Преходно гадене |  |
| Преходна диария | Преходно повръщане |  |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** |  | Кожна некроза |  |
| **Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период** | Констрикция на матката Намален кръвоток на матката |  |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** | Некроза на мястото на инжектиране |  |

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.: 4-359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Препоръчителната доза (2 mg/ 4 часа) не трябва да се превишава, тъй като е налице дозозависим риск от тежки нежелани реакции, свързани с кръвообращението.

*Ако по време на лечението с Реместип се повиши кръвното налягане при пациенти с установена хипертония, трябва да се приложи 150 mcg клонидин интравенозно, В случай на брадикардия трябва да се приложи атропин.*

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Вазопресори АТС код: Н01ВА04

Терлипресин или N-триглицил-8-лизин-вазопресин е синтетичен аналог на вазопресина, естествен хормон от задния дял на хипофизата. Той се различава от вазопресина по това, че аргинина на 8-ма позиция е заместен с лизин и, че трите глицинови остатъка са прикрепени към крайната аминогрупа на цистеина.

Фармакологичният ефект на терлипресин е резултат от фармакологичните ефекти на веществата, получени от ензимното му разграждане.Терлипресин се характеризира главно със силното си вазоконстриктивно и антихеморагично действие. Намаляването на кръвотока в спланхниковата област е най-забележителния ефект, което от своя страна води до намаляване на кръвотока в черния дроб и намаляване на порталното налягане. Проучвания върху фармакодинамиката показват, че подобно на други сродни пептиди, терлипресин предизвиква свиване на артериолите, вените и венулите главно в спланхниковата област, съкращение на гладката мускулатура на стената на хранопровода и увеличава тонуса и перисталтиката на целия гастроинтестинален тракт. Освен действието му върху гладката мускулатура на кръвоносните съдове, терлипресин действа още върху гладката мускулатура на матката чрез стимулиране активността на миометриума дори и при небременна матка. Резултатите от проучвания върху хора и експериментални животни показват, че терлипресин има максимален ефект върху спланхниковата област и кожата.

Няма клинични данни за антидиуретичен ефект на терлипесин.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Макар и неактивен по отношение на гладката мускулатура терлипресин представлява източник на фармакологично активни вещества, получени при неговото ензимно разграждане. Ефектът му започва по-бавно в сравнение с този на лизин-вазопресина, но е много по-продължителен. Лизин-вазопресинът е предмет на естествено разграждане в черния дроб, бъбреците и други тъкани. Интравенозният фармакокинетичен профил може най-добре да бъде описан посредством двукомпартиментния модел. Плазменият му полуживот е около 40 min; метаболитният клирънс - около *9* ml/kg х min и обемът на разпределение е около 0,5 1/kg. Доловимите концентрации на терлипресин в плазмата се появяват 30 min след неговото въвеждане. Максималната концентрация се достига между 60-та и 120-та минута.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания върху остра и подостра токсичност са проведени върху плъхове и кучета. Установената токсичност се отнася до действието на терлипресии върху сърдечно­съдовата система; в препоръчаните дози и показания терлипресии е достатъчно безопасно лекарство. Проучвания върху репродуктивността на зайци и плъхове след прилагането на терлипресии показват увеличена честота на абортите или загиване на ембрионите, последвано от аборт. В същото време се наблюдава по- ниско телесно тегло при родените фетуси и увеличена честота на аномалиите. Не са установени данни за мутагенна активност при серии от проучвания *in vitro* u *in vivo.*

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Feiring 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

03/2017