

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

REMESTYP 0,2 mg injekční roztok

REMESTYP 1,0 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Remestyp 0,2 mg:

Jedna ampulka se 2 ml roztoku obsahuje terlipressinum 0,2 mg ve formě terlipressini acetatas.

Remestyp 1,0 mg:

Jedna ampulka s 10 ml roztoku obsahuje terlipressinum 1,0 mg ve formě terlipressini acetatas.

Koncentrace roztoku je 0,1 mg terlipressinum v 1ml.

Pomocné látky se známým účinkem:

1 ml přípravku obsahuje 3,65 mg sodíku, tj. méně než 1 mmol sodíku (23 mg).

V 1 ampulce se 2 ml přípravku je 7,3 mg sodíku, v 1 ampulce s 10 ml přípravku je 36,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krvácení z trávicího a urogenitálního ústrojí u dospělých i dětí - např. z jícnových varixů, gastrických a duodenálních vředů, při funkčních a jiných metroragiích, při porodu a potratu apod.

Krvácení spojená s operacemi, zvláště v oblasti břicha a malé pánve.

Lokální použití např. při gynekologických operacích na čípku děložním.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí:

Úvodní dávkování intravenózní injekcí je 2 mg terlipresinu každé 4 hodiny. Léčba musí pokračovat do zástavy krvácení po dobu 24 hodin až do max. 48 hodin. Po podání úvodní dávky může být dávkování upraveno na 1 mg i.v. každé 4 hodiny u pacientů s tělesnou váhou nižší než 50 kg nebo v případě výskytu nežádoucích účinků.

Krvácení z jícnových varixů: 1,0 mg (1 000 µg) každých 4-6 hodin, po dobu 3-5 dnů. Jako prevence recidivy krvácení se doporučuje pokračovat v léčbě, dokud není krvácení kontrolováno po dobu 24 -48 hodin.

Dávka se aplikuje intravenózně, obvykle ve formě bolu, lze ji podávat i v krátkodobé infúzi.

Ostatní krvácení z gastrointestinálního traktu: 1,0 mg (1 000 µg) každých 4-6 hodin.

Přípravek lze použít také jako první pomoc v terénu při klinickém podezření na krvácení z horní části GIT.

Krvácení ze splachnické oblasti u dětí: obvyklá dávka se pohybuje mezi 8-20 µg/kg hmotnosti podávaná v intervalech 4-8 hodin. Podávání by mělo trvat po dobu krvácení, obecně lze doporučit obdobný postup jako u krvácení v dospělém věku. Při sklerotizaci jícnových varixů se podává jednorázově dávka 20 µg /kg hmotnosti ve formě bolu.

Krvácení z urogenitálního ústrojí: dávkovací rozmezí je poměrně široké vzhledem k různé aktivitě plazmatických a tkáňových endopeptidáz. Dávky se proto pohybují v rozmezí 0,2-1,0 mg (200 - 1 000 µg) podávaných v intervalech 4-6 hodin.

U juvenilní metrorhagie se podávají dávky 5-20 µg /kg tělesné hmotnosti.

Přípravek má být podáván intravenózně.

Lokální použití při gynekologických operacích: dávka 0,4 mg (400 µg) se doplní do 10 ml fyziologickým roztokem a aplikuje se intracervikálně a/nebo paracervikálně. Účinek takto aplikovaného přípravku se začíná projevovat asi za 5-10 minut. Podle potřeby je možné dávku zvýšit nebo opakovat.

4.3 Kontraindikace

Podávání je kontraindikováno v průběhu těhotenství.

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V průběhu léčby musí být pečlivě monitorován tlak krve, srdeční tep, a rovnováha tekutin.

Zvláštní pozornost musí být věnována pacientům s hypertenzí a srdečními chorobami.

Terlipresin nemá být podáván pacientům v septickém šoku s nízkým minutovým objemem srdečním.

Reakce v místě injekce

Aby se zabránilo lokální nekróze, musí být injekce aplikována přísně intravenózně.

Kožní nekróza

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů kožní ischemie a nekrózy bez vztahu k místu podání injekce (viz bod 4.8). Zdá se, že vyšší sklon k této reakci mají pacienti s diabetem mellitem a obezitou. Proto je při podání terlipresinu těmto pacientům potřeba věnovat zvýšené opatrnosti.

Děti a starší pacienti: Vzhledem k omezeným zkušenostem dbejte zvláštní opatrnosti v průběhu léčby dětí a starších osob. Nejsou k dispozici údaje, týkající se doporučeného dávkování pro tyto zvláštní skupiny pacientů.

Remestyp nenahrazuje substituci krve u nemocných s deficitem krevního objemu.

Vzhledem k výskytu lokálních nekróz, které byly po aplikaci terlipresinu ojediněle popsány doporučujeme vyhnout se intramuskulární aplikaci a dávky 0,5 mg (500 µg) a více v neředěné formě podávat přísně nitrožilně.

Torsade de pointes

Během klinických studií a po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně „torsade de pointes“ (viz bod 4.8). Ve většině případů měli pacienti predisponující faktory jako výchozí prodloužení QT intervalu, poruchy rovnováhy elektrolytů (hypokalemie, hypomagnesemie) anebo medikaci s vlivem na prodloužení QT intervalu. Proto je zapotřebí nejvyšší opatrnosti při použití terlipresinu u pacientů s anamnézou prodlouženého QT intervalu, abnormalitami elektrolytů, souběžnou medikací, která může prodloužit QT interval (viz bod 4.5).

Tento přípravek obsahuje sodík.

Množství podaného sodíku je závislé na podané dávce.

1 ml přípravku obsahuje 3,65 mg sodíku, tj. méně než 1 mmol sodíku (23 mg).

Pokud bude podáno méně než 1 mmol sodíku v 1 dávce, tak tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku.“

Pokud bude podáno více než 1 mmol sodíku v 1 dávce, tak je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Hypotenzní účinek neselektivních beta-blokátorů na vena porta je zvyšován terlipresinem. Souběžná léčba přípravky, o kterých je známo, že způsobují bradykardii (např. propofol, sufentanil) mohou způsobit snížení srdečního tepu a srdečního výdeje. Tyto účinky jsou připisovány reflexní inhibici srdeční aktivity bludným nervem (nervus vagus) jako důsledek zvýšeného krevního tlaku.

Terlipresin může spustit „torsade de pointes“ (viz body 4.4 a 4.8). Proto je zapotřebí nejvyšší opatrnosti při použití terlipresinu u pacientů se souběžnou medikací, která může prodloužit QT interval (jako jsou antiarytmika IA a III třídy, erythromycin, některá antihistaminika a tricyklická antidepresiva) nebo s medikací, která může způsobit hypokalemii nebo hypomagnesemii (např. některá diuretika).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Léčba přípravkem Remestyp v průběhu těhotenství je kontraindikovaná (viz bod 4.3 a 5.3).

Zjistilo se, že Remestyp způsobuje v raném stádiu těhotenství kontrakce dělohy, zvyšuje nitroděložní tlak a může snížit průtok krve dělohou. Remestyp může mít škodlivé účinky na těhotenství a plod.

U králíků se po léčbě přípravkem Remestyp projevil spontánní potrat a malformace.

Kojení

Není známo, zda se terlipresin vylučuje do lidského mateřského mléka. Informace o vylučování terlipresinu do mateřského mléka jsou nedostatečné. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání terlipresinu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V průběhu klinických studií byly nejčastěji hlášeny nežádoucí účinky jako jsou bolesti břicha, nauzea průjem, bledost, zvracení a bradykardie.

Antidiuretický účinek přípravku Remestyp může způsobit hyponatremii, jestliže se nekontroluje rovnováha tekutin.

Tabulka:

Frekvence nežádoucích účinků

<i>Vyjadřování frekvence podle MedDRA</i>	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Není známo *
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatremie		
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy		
Srdeční poruchy		Bolest na hrudi Bradykardie Tachykardie	Fibrilace síní Infarkt myokardu Torsade de pointes Srdeční selhání Ventrikulární extrasystola**	
Cévní poruchy		Vasokonstrikce Periferní ischémie Bledost Hypertenze Cyanóza	Nával horka	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní edém Dušnost	Dýchací potíže Respirační selhání	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Průjem Nauzea Zvracení	Intestinální ischémie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Kožní nekróza (nesouvisející s místem podání)**,**	

Poruchy reprodukčního systému a prsu				Děložní hypertonus Děložní ischemie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Nekrózy v místě injekce	

* Frekvenci těchto nežádoucích účinků nelze z dostupných údajů odhadnout.

** Nežádoucí účinky získané ze zdrojů po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny podle kategorie frekvence na základě teoreticky vypočtené frekvence, pokud nebyly pozorovány v klinických studiích

*** Další informace viz bod 4.4

Hlášení podezření na nežádoucí účinky Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nesmí být překročena doporučená dávka (2 mg/4 hod), jelikož by došlo ke zvýšenému riziku závažných účinků na systémovou cirkulaci.

Zvýšení krevního tlaku u pacientů se známou hypertenzí může být zvládnuto klonidinem 150 µg i.v.

Bradykardie vyžadující léčbu by měla být léčena atropinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vasopresin a analogy

ATC kód: H01B A04

Terlipresin je N- α - triglycyl-8-lyzin-vasopresin, syntetický analog vazopresinu, přirozeného hormonu zadního laloku hypofýzy, který se od něho liší substitucí argininu na 8 pozici lyzinem a připojením tří glycinových reziduí na koncovou aminoskupinu cysteinu.

Farmakologický účinek terlipresinu je dán superpozicí jednotlivých farmakologických účinků látek, které vznikají jeho enzymatickým štěpením.

Terlipresin má především výrazný vazokonstrikční a protikrvácivý účinek.

Nejvýraznější změnou je pokles průtoku krve ve splanchnické oblasti, čímž dochází ke snížení průtoku krve játry a poklesu portálního tlaku.

Ve farmakodynamických studiích bylo prokázáno, že terlipresin stejně jako ostatní příbuzné peptidy působí: stah arterioli, ven a venul hlavně ve splachnické oblasti, stah hladkého svalstva stěny jícnu a zvýšení tonu a peristaltiky celého střeva.

Kromě účinku na hladké svalstvo cév působí terlipresin i na hladké svalstvo dělohy stimulací myometrální aktivity, a to i na netěhotnou dělohu.

Výsledky výzkumu na zvířatech i lidech nepřímo podpořily hypotézu, že terlipresin působí nejvíce na splachnickou oblast a kůži.

Antidiuretický účinek terlipresinu se klinicky neprojevuje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Terlipresin je sám o sobě inaktivní vůči hladkému svalu, ale působí jako chemické depo farmakologicky aktivních látek, které se vznikají jeho enzymatickým štěpením. Nástup účinku je pomalejší než u lyzin-vazopresinu, ale trvá mnohem déle.

Lyzin-vazopresin podléhá obvyklé biodegradaci v játrech, ledvinách i ostatních tkáních.

Intravenózní farmakokinetický profil lze popsat pomocí dvoukompartimentového modelu. Eliminační poločas činí asi 40 minut, metabolická clearance asi 9 ml/kg x min. a distribuční objem asi 0,5 l/kg. Odhadované koncentrace lyzin-vazopresinu se začínají objevovat v plazmě za 30 minut po podání terlipresinu, přičemž nejvyšší koncentrace dosahuje mezi 60-120 minutami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie akutní a subakutní toxicity byly prováděny na potkanech a psech. Prokázaná toxicita odpovídá působení terlipresinu na kardiovaskulární systém a v navrhovaných dávkách a indikacích je terlipresin hodnocen jako dostatečně bezpečný lék.

Reprodukční studie prováděné na králících a potkanech ukázaly po aplikaci terlipresinu zvýšený výskyt potratů nebo embryonálních smrtí následovaných potratem. Současně došlo ke snížení porodní váhy plodů a zvýšenému výskytu anomálií.

Mutagenní aktivita nebyla v souboru provedených testů *in vitro* a *in vivo* prokázána.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, kyselina octová 98%, trihydrát octanu sodného, voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2-8 °C). Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

Po dobu jednoho měsíce je možné uchovávat přípravek při teplotě do 25 °C (např. v sanitce).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z čirého skla, krabička.

Obsah balení:

Remestyp 0,2 mg 5 x 2 ml

Remestyp 1,0 mg 5 x 10 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok je doporučen k intravenóznímu použití a pro lokální aplikaci do myometria.

Používá se obvykle neředěný nebo ředěný fyziologickým roztokem.

V případě lokálního použití do myometria se dávka 0,4 mg doplňuje fyziologickým roztokem do množství 10 ml.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ferring – Léčiva a.s., K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, Česká republika.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Remestyp 0,2 mg: 84/102/78-C

Remestyp 1,0 mg :84/110/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Remestyp 0,2 mg: 8.3.1978/24.9.2014

Remestyp 1,0 mg: 24.6.1998/24.9.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 5. 2024