

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remestyp, 100 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 mikrogramów terlipresyny (*Terlipressinum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Krwawienia z przewodu pokarmowego w przebiegu żylaków przełyku, choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy, krwotocznego i nadżerkowego zapalenia błony śluzowej żołądka.

Krwawienia z dróg moczowo-płciowych w przebiegu atonii poporodowej macicy, zaburzeń czynnościowych macicy, porodu, poronienia.

Krwawienia związane z operacjami chirurgicznymi, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej.

Podanie miejscowe, np. podczas operacji ginekologicznych szyjki macicy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Krwawienie z żylaków przełyku

Dorośli:

Początkowo wstrzyknięcie dożylnie 2 mg produktu Remestyp co 4 godziny. Leczenie należy prowadzić do czasu opanowania krwawienia przez 24 godziny, ale nie dłużej niż przez 48 godzin. U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub w razie wystąpienia objawów niepożądanych, po podaniu dawki początkowej kolejne dawki można zmniejszyć do 1 mg dożylnie co 4 godziny.

#### Inne rodzaje krwawień z przewodu pokarmowego

1,0 mg co 4 do 6 godzin. Remestyp można również stosować jako pierwszą pomoc w przypadku klinicznego podejrzenia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Produkt podaje się dożylnie, zwykle bezpośrednio (bolus) lub w krótkotrwałej infuzji.

#### Krwawienia z dróg moczowo-płciowych

Zazwyczaj dawka wynosi od 0,2 mg do 1,0 mg co 4 do 6 godzin, w zależności od aktywności osoczowych i tkankowych endopeptydaz.

Produkt podaje się dożylnie, zwykle bezpośrednio (bolus) lub w krótkotrwałej infuzji.

#### Stosowanie miejscowe podczas zabiegów ginekologicznych

Dawkę 0,4 mg produktu Remestyp należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 0,9% do objętości 10 ml i tak przygotowanym roztworem ostrzyknąć szyjkę macicy i okolice szyjki macicy.

Przeciwnkrwotoczne działanie występuje po około 5 do 10 minutach. Jeśli zachodzi potrzeba, dawkę można zwiększyć lub można powtórzyć ostrzykiwanie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Remestyp jest przeciwwskazany w ciąży.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W czasie leczenia należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, tętno i bilans płynów. W celu uniknięcia miejscowej martwicy w miejscu podania, wstrzyknięcie należy wykonać dożylnie.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami rytmu serca, astmą oskrzelową.

Terlipresyny nie należy stosować u pacjentów we wstrząsie septycznym z małym rzutem serca.

Dzieci i osoby w podeszłym wieku: należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia dzieci i osób w podeszłym wieku, ponieważ doświadczenie w tych grupach wiekowych jest ograniczone. Nie są dostępne dane dotyczące zalecanego dawkowania w tych grupach pacjentów.

Remestyp nie jest substytutem dla krwi u pacjentów z niedoborem objętości krwi.

W związku ze sporadycznymi zgłoszeniami o występowaniu martwicy w miejscu domięśniowego podania terlipresyny, dawki 0,5 mg i większe nierozcieńczonego produktu należy podawać tylko dożylnie.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Terlipresyna nasila działanie hipotensyjne nieselektywnych beta-adrenolityków w obrębie żyły wrotnej.

Równoczesne leczenie lekami wywołującymi bradykardię, takimi jak propofol i sufentanyl, może zwalniać tętno i zmniejszać rzut serca. Działanie to jest spowodowane odruchowym zahamowaniem czynności serca przez nerw błędny w wyniku zwiększonego ciśnienia krwi.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Stosowanie produktu Remestyp w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Wykazano, że terlipresyna wywołuje skurcze macicy i zwiększa ciśnienie wewnątrzmaciczne we wczesnej ciąży oraz może zmniejszać przepływ krwi w macicy. Remestyp może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i płód.

U królików, którym podawano terlipresynę, stwierdzono samoistne poronienie i zniekształcenie płodu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy terlipresyna przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania terlipresyny do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią czy kontynuować/przerwać leczenie terlipresyną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia terlipresyną dla matki.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działanie przeciwdiuretyczne terlipresyny może prowadzić do hiponatremii, o ile nie kontroluje się bilansu płynów.

Tabela: Częstość występowania działań niepożądanych

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Często</b> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<b>Niezbyt często</b> ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )	<b>Rzadko</b> ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hiponatremia jeśli brak kontroli bilansu płynów</li> </ul>	
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ból głowy</li> </ul>		
Zaburzenia serca	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bradykardia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Migotanie przedsionków</li> <li>▪ Skurcze dodatkowe komorowe</li> <li>▪ Tachykardia</li> <li>▪ Ból w klatce piersiowej</li> <li>▪ Zawał mięśnia sercowego</li> <li>▪ Przeladowanie płynami z obrzękiem płuc</li> <li>▪ Zaburzenia rytmu typu Torsade de pointes</li> <li>▪ Niewydolność serca</li> </ul>	
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Skurcz naczyń obwodowych</li> <li>▪ Niedokrwienie obwodowe</li> <li>▪ Bładość twarzy</li> <li>▪ Nadciśnienie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niedokrwienie jelit</li> <li>▪ Sinica obwodowa</li> <li>▪ Uderzenia gorąca</li> </ul>	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ostre wyczerpanie oddechowe</li> <li>▪ Niewydolność oddechowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dusznosc</li> </ul>
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przemijające skurcze brzuszne</li> <li>▪ Przemijająca biegunka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przemijające nudności</li> <li>▪ Przemijające wymioty</li> </ul>	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Martwica skóry</li> </ul>	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Skurcz macicy</li> <li>▪ Zmniejszony przepływ krwi w macicy</li> </ul>	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Martwica w miejscu wstrzyknięcia</li> </ul>	

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## 4.9 Przedawkowanie

Nie należy przekraczać zalecanej dawki 2 mg co 4 godziny, ponieważ ryzyko poważnych działań niepożądanych ze strony układu krążenia zależy od wielkości dawki.

Jeżeli podczas leczenia terlipresyną rozwinię się nadciśnienie tętnicze, należy podać klonidynę lub inne leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne, a w przypadku wystąpienia bradykardii – atropinę.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wazopresyna i jej analogi; kod ATC: H01B A04

Terlipresyna czyli N-triglicylo-8-lizyno-wazopresyna jest syntetycznym analogiem wazopresyny, naturalnego hormonu tylnego płata przysadki mózgowej i różni się od niej tym, że arginina w pozycji 8 jest zastąpiona przez lizynę, oraz tym, że do końcowej grupy aminowej cysteiny przyłączona została triglicyna. Działanie farmakologiczne terlipresyny wynika z działania farmakologicznego wywieranego przez substancje powstałe w wyniku jej enzymatycznego rozkładu. Terlipresyna ma przede wszystkim działanie przeciwkrwotoczne i zwężające naczynia krwionośne. Powoduje zmniejszenie ilości krwi przepływającej przez obszar trzewny, co prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi przez wątrobę i obniżenia ciśnienia wrotnego.

Badania farmakodynamiczne wykazały, że podobnie jak inne pokrewne peptydy, terlipresyna wywołuje skurcz tętniczek, żył i żyłek głównie w obszarze trzewnym, skurcz mięśni gładkich przełyku oraz zwiększenie napięcia i nasilenie perystaltyki w całym jelicie.

Niezależnie od wpływu na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, terlipresyna działa również na mięśnie gładkie macicy, pobudzając ich aktywność, nawet w macicy nieciążarnej.

Badania na zwierzętach i u ludzi wykazały, że terlipresyna działa najsilniej na obszar trzewny i skórę.

Nie ma klinicznych dowodów na działanie przeciwdiuretyczne terlipresyny.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sama terlipresyna jest nieaktywna w stosunku do mięśni gładkich, ale pełni funkcję chemicznego magazynu aktywnych farmakologicznie substancji, które powstają w wyniku jej enzymatycznego rozpadu. W porównaniu do lizyno-wazopresyny, efekty działania terlipresyny pojawiają się później, ale trwają dłużej.

Lizyno-wazopresyna jest metabolizowana w wątrobie, nerkach i innych tkankach.

Profil farmakokinetyczny po podaniu dożylnym można najlepiej opisać za pomocą modelu dwukompartamentowego.

Okres półtrwania wynosi około 40 minut, klirens metaboliczny około 9 ml /kg x min., a objętość dystrybucji około 0,5 l/kg.

Lizyno-wazopresyna pojawia się w osoczu po około 30 minutach po podaniu terlipresyny i osiąga maksymalne stężenie po 60-120 minutach.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej i podostrej przeprowadzone na szczurach i psach wykazały, że toksyczność ma związek z działaniem terlipresyny na układ krążenia. W zakresie proponowanych dawek i wskazań terlipresynę określono jako lek dostatecznie bezpieczny.

Badania toksyczności reprodukcyjnej na królikach i szczurach po podaniu terlipresyny wykazały zwiększenie częstości poronień i wczesnego obumierania zarodków z następowym poronieniem oraz mniejszą wagę urodzeniową płodów i zwiększoną częstość występowania anomalii rozwojowych.

W testach przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono działania mutagennego terlipresyny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Kwas octowy  
Sodu octan trójwodny  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi poza wymienionymi w punkcie 4.2.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Przez okres jednego miesiąca produkt może być przechowywany w temperaturze poniżej 25°C (np. w karetkce pogotowia).

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułka OPC (one-point cut) z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

5 ampulek po 2 ml  
5 ampulek po 10 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Roztwór przeznaczony jest do wstrzyknięć dożylnych i do podawania miejscowego do szyjki macicy.

W wyjątkowych przypadkach mniejsze dawki można podać domięśniowo.

Remestyp stosuje się w postaci nierozcieńczonej lub rozcieńczony roztworem chlorku sodu 0,9%..

W przypadku, gdy produkt leczniczy stosuje się miejscowo do szyjki macicy, dawkę 0,4 mg uzupełnia się roztworem chlorku sodu 0,9% do objętości 10 ml.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ferring-Léčiva a.s.  
K Rybníku 475

252 42 Jesenice u Prahy  
Republika Czeska

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/0999

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 września 1990 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 lipca 2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**