

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Реместип®
(торговое наименование лекарственного препарата)

раствор для внутривенного введения, 0,1 мг/мл
(лекарственная форма, дозировка)

Зентива, к.с., Чешская Республика
(наименование производителя, страна)

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « » 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика: Терлипрессин (N-триглицил-8-лизинвазопрессин) – синтетический полипептид – аналог вазопрессина, гормона задней доли гипофиза. В молекулу природного вазопрессина было внесено 2 изменения:	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика: Терлипрессин (N-триглицил-8-лизинвазопрессин) – синтетический полипептид – аналог вазопрессина, гормона задней доли гипофиза. В молекулу природного вазопрессина было внесено 2 изменения:

Изменение № 1 к Инструкции по медицинскому применению

аргинин в 8 положении заменен лизином, а к аминокислотной группе конечного цистеина присоединено 3 глициновых остатка. Фармакологическое действие терлипессина реализуется как сумма фармакологических эффектов его активных метаболитов. Терлипессин обладает выраженным сосудосуживающим и кровоостанавливающим действием. Основным действием терлипессина является сокращение артериол, вен и венул висцеральных органов, что приводит к уменьшению кровотока через печень и снижению давления в портальной системе. Терлипессин за счет сокращения артериол, вен и венул стимулирует сокращение гладкой мускулатуры пищевода, повышает тонус и усиливает перистальтику кишечника. Усиливает тонус гладкой мускулатуры сосудов, терлипессин также воздействует на гладкую мускулатуру матки, усиливая сократительную активность миометрия независимо от наличия беременности. Согласно результатам доклинических и клинических исследований, терлипессин преимущественно воздействует на гладкую мускулатуру внутренних органов, а также на кожу. Сведения о наличии у терлипессина антидиуретического действия отсутствуют. <u>Клиническая эффективность и безопасность</u>	аргинин в 8 положении заменен лизином, а к аминокислотной группе конечного цистеина присоединено 3 глициновых остатка. Фармакологическое действие терлипессина реализуется как сумма фармакологических эффектов его активных метаболитов. Терлипессин обладает выраженным сосудосуживающим и кровоостанавливающим действием. Основным действием терлипессина является сокращение артериол, вен и венул висцеральных органов, что приводит к уменьшению кровотока через печень и снижению давления в портальной системе. Терлипессин за счет сокращения артериол, вен и венул стимулирует сокращение гладкой мускулатуры пищевода, повышает тонус и усиливает перистальтику кишечника. Усиливает тонус гладкой мускулатуры сосудов, терлипессин также воздействует на гладкую мускулатуру матки, усиливая сократительную активность миометрия независимо от наличия беременности. Согласно результатам доклинических и клинических исследований, терлипессин преимущественно воздействует на гладкую мускулатуру внутренних органов, а также на кожу. Сведения о наличии у терлипессина антидиуретического действия отсутствуют. <u>Клиническая эффективность и безопасность</u>
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053

(Входящий МЗ №427/0991)

Изменение № 1 к Инструкции по медицинскому применению

Непрерывная внутривенная инфузия препарата в сравнении с внутривенным болюсным введением при лечении гепаторенального синдрома I типа у пациентов с циррозом печени Безопасность непрерывной внутривенной инфузии терлипрессина сравнивалась с внутривенным болюсным введением в открытом рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании. Семьдесят восемь пациентов с гепаторенальным синдромом I типа были рандомизированы для непрерывной внутривенной инфузии препарата в начальной дозе 2 мг/сут или для внутривенного болюсного введения препарата в начальной дозе 0,5 мг каждые 4 часа. В случае отсутствия ответа дозу постепенно увеличивали до конечной дозы 12 мг/сут в обеих группах. Альбумин применяли в одинаковой дозе в обеих группах. Первичная конечная точка была определена как распространенность связанных с терапией нежелательных реакций (НР) между двумя группами. Как общая частота связанных с терапией НР, так и частота тяжелых НР, связанных с терапией, были ниже в группе с непрерывной внутривенной инфузией, чем в группе с внутривенным болюсным введением (все НР, связанные с терапией: 12/34 пациентов (35%) по сравнению с 23/37 пациентами (62%), $p<0,025$. Тяжелые НР, связанные с терапией: 7/34 пациентов (21%) против 16/37 пациентов (43%); $p<0,05$). Скорость ответа на терлипрессин статистически	Непрерывная внутривенная инфузия препарата в сравнении с внутривенным болюсным введением при лечении гепаторенального синдрома I типа у пациентов с циррозом печени Безопасность непрерывной внутривенной инфузии терлипрессина сравнивалась с внутривенным болюсным введением в открытом рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании. Семьдесят восемь пациентов с гепаторенальным синдромом I типа были рандомизированы для непрерывной внутривенной инфузии препарата в начальной дозе 2 мг/сут или для внутривенного болюсного введения препарата в начальной дозе 0,5 мг каждые 4 часа. В случае отсутствия ответа дозу постепенно увеличивали до конечной дозы 12 мг/сут в обеих группах. Альбумин применяли в одинаковой дозе в обеих группах. Первичная конечная точка была определена как распространенность связанных с терапией нежелательных реакций (НР) между двумя группами. Как общая частота связанных с терапией НР, так и частота тяжелых НР, связанных с терапией, были ниже в группе с непрерывной внутривенной инфузией, чем в группе с внутривенным болюсным введением (все НР, связанные с терапией: 12/34 пациентов (35%) по сравнению с 23/37 пациентами (62%), $p<0,025$. Тяжелые НР, связанные с терапией: 7/34 пациентов (21%) против 16/37 пациентов (43%); $p<0,05$). Скорость ответа на терлипрессин статистически
---	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)

Изменение № 1 к Инструкции по медицинскому применению

значимо не отличалась между группами с непрерывной внутривенной инфузией и внутривенным болюсным введением (76% против 65%). Вероятность 90-дневной выживаемости без трансплантации существенно не отличалась между группой, получавшей препарат в виде непрерывной внутривенной инфузии, и группой, получавшей препарат в виде внутривенного болюсного введения (53% против 69%). Фармакокинетика: Терлипрессин в неизменном виде не оказывает действия на гладкую мускулатуру внутренних органов, при метаболизме образуются активные метаболиты, реализующие фармакологическое действие препарата Реместип®. В отличие от лизин-вазопрессина, для терлипрессина характерно более длительное развитие и большая продолжительность фармакологического эффекта. Лизин-вазопрессин метаболизируется в печени, почках и в других тканях. При внутривенном введении фармакокинетический профиль может быть представлен в виде двухкомпонентной модели. Период полувыведения составляет около 40 минут, клиренс – около 9 мл/кг/мин, объем распределения – около 0,5 л/кг. Концентрация лизин-вазопрессина определяется в плазме крови через 30 минут после введения и достигает максимума через 60 – 120 минут.	значимо не отличалась между группами с непрерывной внутривенной инфузией и внутривенным болюсным введением (76% против 65%). Вероятность 90-дневной выживаемости без трансплантации существенно не отличалась между группой, получавшей препарат в виде непрерывной внутривенной инфузии, и группой, получавшей препарат в виде внутривенного болюсного введения (53% против 69%). Фармакокинетика: Фармакокинетический профиль может быть представлен в виде двухкомпонентной модели с фазой быстрого распределения. Абсорбция Терлипрессин вводится внутривенно, что приводит к мгновенному системному воздействию. Распределение В двух клинических исследованиях терлипрессина было показано, что у пациентов с циррозом печени с сопутствующим гепаторенальным синдромом или без него средний объем распределения находился в диапазоне от 0,2 до 0,5 л/кг. Биотрансформация Концентрация активного метаболита, лизин-вазопрессина, начинает увеличиваться примерно через 30 минут после болюсного введения терлипрессина, достигая максимума через 60 – 120 минут.
--	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)

	Элиминация Период полувыведения терлипрессина составляет примерно 40 минут у пациентов с циррозом печени с сопутствующим гепаторенальным синдромом или без него, также в двух клинических исследованиях терлипрессина средний клиренс находился в диапазоне от 5 до 9 мл/кг/мин. Линейность В клинических исследованиях терлипрессин продемонстрировал дозозависимое и приблизительно пропорциональное увеличение общей экспозиции (AUC) после однократного внутривенного введения здоровым субъектам ($n = 2-14$ субъектов на дозовую группу) в диапазоне доз от 5 до 30 мкг/кг.
Побочное действие В ходе клинических исследований было выявлено, что наиболее часто встречались следующие нежелательные реакции (частота 1 - 10%): бледность кожных покровов лица, гипертензия, боль в животе, тошнота, диарея, головная боль. Частота нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$),	Побочное действие В ходе клинических исследований было выявлено, что наиболее часто встречались следующие нежелательные реакции (частота 1 - 10%): боль в животе, тошнота, диарея, бледность кожных покровов лица, одышка (при терапии по показанию гепаторенальный синдром I типа), дыхательная недостаточность (при терапии по показанию гепаторенальный синдром I типа), рвота и брадикардия. Частота нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ № 4270991)

Изменение № 1 к Инструкции по медицинскому применению

очень редко (<1/10000), частота не установлена (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют). Некоторые из нежелательных реакций встречаются в таблице дважды, так как частота различается в зависимости от показаний к применению.					очень редко (<1/10000), частота не установлена (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют). Некоторые из нежелательных реакций встречаются в таблице дважды, так как частота различается в зависимости от показаний к применению.				
Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота не установлен a¹	Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота не установлен a¹
Инфекции и инвазии		Сепсис/септически й шок ^{2,3}			Инфекции и инвазии		Сепсис/септически й шок ^{2,3}		
Нарушения со стороны обмена веществ					Нарушения со стороны обмена веществ		Гипонатриемия (при отсутствии контроля количества потребления мой жидкости)		
Нарушения со стороны		Головная боль			Нарушения со стороны		Головная боль		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)

нервной системы				нервной системы			
Нарушения со стороны сердца	Брадикардия	Фибрилляция предсердий, желудочковая ая экстрасистолия, тахикардия, стенокардия, инфаркт миокарда, желудочковая ая тахикардия типа «пируэт», сердечная недостаточность, гипертонический криз		Нарушения со стороны сердца	Боль в грудной клетке, брадикардия, тахикардия	Фибрилляция предсердий, желудочковая ая экстрасистолия ⁴ , стенокардия, инфаркт миокарда, желудочковая ая тахикардия типа «пируэт», сердечная недостаточность	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)

Изменение № 1 к Инструкции по медицинскому применению

Нарушения со стороны сосудов	Периферическая вазоконстрикция, ишемия периферических тканей, бледность кожных покровов лица, артериальная гипертензия, цианоз	Ишемия кишечника, периферический цианоз, приливы жара		Нарушения со стороны сосудов		Периферическая вазоконстрикция, ишемия периферических тканей, бледность кожных покровов лица, артериальная гипертензия, цианоз	Приливы жара	
Нарушения со стороны сосудов	Периферическая вазоконстрикция, ишемия периферических тканей, бледность кожных покровов лица, артериальная гипертензия	Отек легких	Дыхательная недостаточность ² , одышка ²	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов	Отек легких, респираторный дистресс-синдром ⁵	Респираторный дистресс-синдром ⁵ , дыхательная недостаточность ²	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)

Изменение № 1 к Инструкции по медицинскому применению

дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	точность** , одышка**	респираторный дистресс-синдром**	дистресс-синдром***, дыхательная недостаточность***, отек легких***		грудной клетки и средостения	Преходящие спазматические боли в животе	Преходящая диарея, преходящая тошнота, преходящая рвота	синдром ² , одышка ⁵	я недостаточность ⁵	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Преходящие спазматические боли в животе, преходящая диарея	Преходящая тошнота, преходящая рвота		Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				Некроз кожи (несвязанный с местом введения) ^{3, 4}	
Нарушения со стороны кожи и			Некроз кожи		Беременность, послеродовые и перинаталь					Спазм мышц матки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)

подкожных тканей				ные состояния				
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния				Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				Снижение кровотока в матке
				Общие расстройства и нарушения в месте введения			Некроз в месте введения	

¹ частота возникновения данных нежелательных реакций не может быть установлена на основании имеющихся данных

² при гепаторенальном синдроме I типа, частота рассчитана на основе объединенной выборки для оценки безопасности в клинических исследованиях OT-0401, REVERSE и CONFIRM

³ см. раздел «Особые указания»

⁴ нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного применения; распределены по категориям на основе теоретически

Изменение № 1 к Инструкции по медицинскому применению

* см. Раздел «Особые указания» ** при гепаторенальном синдроме I типа, частота рассчитана на основе объединенной выборки для оценки безопасности в клинических исследованиях OT-0401, REVERSE и CONFIRM *** при иных одобренных показаниях, отличных от гепаторенального синдрома I типа <u>Описание отдельных нежелательных реакций</u> Основываясь на результатах специализированного рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования, введение терлипрессина в виде непрерывной внутривенной инфузии может быть ассоциировано с более низкой частотой развития тяжелых нежелательных реакций, чем при внутривенном болюсном введении (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»). <u>Если любые из указанных побочных эффектов усугубляются, или вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</u>	рассчитанной частоты, если она не была установлена в ходе клинических исследований ⁵ при кровотечениях при варикозном расширении вен пищевода <u>Описание отдельных нежелательных реакций (применяемо только при терапии по показанию гепаторенальный синдром I типа)</u> Основываясь на результатах специализированного рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования, введение терлипрессина в виде непрерывной внутривенной инфузии может быть ассоциировано с более низкой частотой развития тяжелых нежелательных реакций, чем при внутривенном болюсном введении (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»). <u>Если любые из указанных побочных эффектов усугубляются, или вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</u>
Особые указания <u>Особые указания при гепаторенальном синдроме I типа</u> До начала терапии препаратом Реместип® по показанию гепаторенальный синдром I типа следует исключить другие виды острой почечной недостаточности.	Особые указания <u>Особые указания при гепаторенальном синдроме I типа</u> До начала терапии препаратом Реместип® по показанию гепаторенальный синдром I типа следует исключить другие виды острой почечной недостаточности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)

<i>Нарушение функции почек</i> При терапии терлипрессином по показанию гепаторенальный синдром I типа следует избегать применения препарата у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью, то есть с исходным уровнем креатинина сыворотки крови ≥ 442 мкмоль/л (5,0 мг/дл), за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. В клинических исследованиях у данной группы пациентов наблюдались сниженная эффективность в купировании гепаторенального синдрома, повышенный риск развития нежелательных реакций и повышенная смертность. <i>Нарушение функции печени</i> При терапии терлипрессином по показанию гепаторенальный синдром I типа следует избегать применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, определяемым как острая хроническая печеночная недостаточность (ОХПН) 3 степени и/или при показателе по шкале MELD (модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени) ≥ 39, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. В клинических исследованиях у данной группы пациентов наблюдались сниженная эффективность в купировании гепаторенального синдрома, повышенный риск развития дыхательной недостаточности и повышенная смертность.	<i>Нарушение функции почек</i> При терапии терлипрессином по показанию гепаторенальный синдром I типа следует избегать применения препарата у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью, то есть с исходным уровнем креатинина сыворотки крови ≥ 442 мкмоль/л (5,0 мг/дл), за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. В клинических исследованиях у данной группы пациентов наблюдались сниженная эффективность в купировании гепаторенального синдрома, повышенный риск развития нежелательных реакций и повышенная смертность. <i>Нарушение функции печени</i> При терапии терлипрессином по показанию гепаторенальный синдром I типа следует избегать применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, определяемым как острая хроническая печеночная недостаточность (ОХПН) 3 степени и/или при показателе по шкале MELD (модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени) ≥ 39, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. В клинических исследованиях у данной группы пациентов наблюдались сниженная эффективность в купировании гепаторенального синдрома, повышенный риск развития дыхательной недостаточности и повышенная смертность.
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ № 4270991)

<i>Респираторные события</i>	<i>Респираторные события</i>
Сообщалось о летальных случаях на фоне дыхательной недостаточности, включая дыхательную недостаточность из-за перегрузки жидкостью, у пациентов, получавших терлипрессин по показанию гепаторенальный синдром I типа. Состояние пациентов с впервые выявленными случаями затрудненного дыхания или на фоне усугубляющегося респираторного заболевания следует стабилизировать до начала терапии терлипрессинном. Следует соблюдать осторожность при применении терлипрессина вместе с человеческим альбумином в рамках стандартной терапии гепаторенального синдрома I типа. В случае появления признаков или симптомов дыхательной недостаточности или перегрузки жидкостью следует рассмотреть вопрос о снижении дозы человеческого альбумина. Если респираторные симптомы приобретают тяжелый характер или не проходят, терапию терлипрессинном следует прекратить. <i>Сепсис/септический шок</i> Сообщалось о случаях развития сепсиса/септического шока, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших терлипрессин по показанию гепаторенальный синдром I типа, при отсутствии установленной причинно-следственной связи с применением терлипрессина. Следует проводить ежедневный мониторинг	Сообщалось о летальных случаях на фоне дыхательной недостаточности, включая дыхательную недостаточность из-за перегрузки жидкостью, у пациентов, получавших терлипрессин по показанию гепаторенальный синдром I типа. Состояние пациентов с впервые выявленными случаями затрудненного дыхания или на фоне усугубляющегося респираторного заболевания следует стабилизировать до начала терапии терлипрессинном. Следует соблюдать осторожность при применении терлипрессина вместе с человеческим альбумином в рамках стандартной терапии гепаторенального синдрома I типа. В случае появления признаков или симптомов дыхательной недостаточности или перегрузки жидкостью следует рассмотреть вопрос о снижении дозы человеческого альбумина. Если респираторные симптомы приобретают тяжелый характер или не проходят, терапию терлипрессинном следует прекратить. <i>Сепсис/септический шок</i> Сообщалось о случаях развития сепсиса/септического шока, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших терлипрессин по показанию гепаторенальный синдром I типа, при отсутствии установленной причинно-следственной связи с применением терлипрессина. Следует проводить ежедневный мониторинг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)

Изменение № 1 к Инструкции по медицинскому применению

пациентов на наличие любых признаков или симптомов, указывающих на развитие инфекции.	пациентов на наличие любых признаков или симптомов, указывающих на развитие инфекции.
<u>Общие указания</u> Препарат Реместип® не заменяет мероприятий по восстановлению объема циркулирующей крови при применении препарата у пациентов с кровотечением. <i>Мониторинг пациентов в ходе терапии</i> Во время терапии препаратом Реместип® необходим регулярный мониторинг артериального давления, ЭКГ или ЧСС, сатурации кислорода, водно-электролитного баланса.	<u>Общие указания</u> Препарат Реместип® не заменяет мероприятий по восстановлению объема циркулирующей крови при применении препарата у пациентов с кровотечением. <i>Мониторинг пациентов в ходе терапии</i> Во время терапии препаратом Реместип® необходим регулярный мониторинг артериального давления, ЭКГ или ЧСС, сатурации кислорода, водно-электролитного баланса.
Особую осторожность следует соблюдать при применении препарата Реместип® у пациентов с сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями, поскольку терлипрессин может вызывать ишемию и застой в легочных сосудах. Осторожность также следует соблюдать при применении препарата Реместип® у пациентов с артериальной гипертензией.	Особую осторожность следует соблюдать при применении препарата Реместип® у пациентов с сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями, поскольку терлипрессин может вызывать ишемию и застой в легочных сосудах. Осторожность также следует соблюдать при применении препарата Реместип® у пациентов с артериальной гипертензией.
<i>Пациенты с септическим шоком</i> Не следует использовать препарат Реместип® у пациентов с септическим шоком с низким сердечным выбросом.	<i>Пациенты с септическим шоком</i> Не следует использовать препарат Реместип® у пациентов с септическим шоком с низким сердечным выбросом.
<i>Реакции в месте введения</i>	<i>Реакции в месте введения</i>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)

Изменение № 1 к Инструкции по медицинскому применению

Во избежание развития локального некроза в месте введения препарат следует вводить внутривенно. <i>Некроз кожи</i> В ходе пострегистрационного применения терлипрессина было зарегистрировано несколько случаев ишемии кожи и некроза, не связанного с местом инъекции (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты с сахарным диабетом и ожирением вероятно имеют большую склонность к развитию такой реакции. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении терлипрессина данной категории пациентов. <i>Желудочковая тахикардия типа «пируэт»</i> В ходе клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата Реместип® были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT и развития желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Побочное действие»). В большинстве случаев отмечалось наличие в анамнезе пациентов предрасполагающих факторов, таких как базальное удлинение интервала QT, нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия) или применение препаратов, удлиняющих интервал QT. Препарат Реместип® следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, нарушениями водно-	Во избежание развития локального некроза в месте введения препарат следует вводить внутривенно. <i>Некроз кожи</i> В ходе пострегистрационного применения терлипрессина было зарегистрировано несколько случаев ишемии кожи и некроза, не связанного с местом инъекции (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты с сахарным диабетом и ожирением вероятно имеют большую склонность к развитию такой реакции. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении терлипрессина данной категории пациентов. <i>Желудочковая тахикардия типа «пируэт»</i> В ходе клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата Реместип® были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT и развития желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Побочное действие»). В большинстве случаев отмечалось наличие в анамнезе пациентов предрасполагающих факторов, таких как базальное удлинение интервала QT, нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия) или применение препаратов, удлиняющих интервал QT. Препарат Реместип® следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, нарушениями водно-
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)

Изменение № 1 к Инструкции по медицинскому применению

электролитного баланса или принимающих лекарственных препараты, удлиняющие интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). <i>Пациенты пожилого возраста</i> Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Реместип® у пациентов пожилого возраста, так как опыт применения в этой группе ограничен. <i>Вспомогательные вещества</i> Препарат Реместип® содержит натрий (менее 1 ммоль (23 мг) на дозу).	электролитного баланса или принимающих лекарственных препараты, удлиняющие интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). <i>Пациенты пожилого возраста</i> Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Реместип® у пациентов пожилого возраста, так как опыт применения в этой группе ограничен. <i>Вспомогательные вещества</i> Препарат Реместип® содержит натрий (менее 1 ммоль (23 мг) на дозу).
---	---

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Ферринг Фармасетикалз»



А.С. Швецова

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2023 № 27053
(Входящий МЗ №4270991)