

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Терлипрессин МИРФАРМ, 0,2 мг, 1,0 мг, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: терлипрессин.

Терлипрессин МИРФАРМ, 0,2 мг, раствор для инъекций.

Каждый мл раствора содержит 0,1 мг терлипрессина.

Каждая ампула 2 мл содержит 0,2 мг терлипрессина.

Терлипрессин МИРФАРМ, 1,0 мг, раствор для инъекций.

Каждый мл раствора содержит 0,1 мг терлипрессина.

Каждая ампула 10 мл содержит 1,0 мг терлипрессина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Бесцветный прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Терлипрессин МИРФАРМ показан для применения у взрослых от 18 лет при:

- кровотечениях из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и половых органов: при варикозном расширении вен пищевода, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; маточных кровотечениях (дисфункциональных, в родах и при прерывании беременности);
- гинекологических операциях на шейке матки (местное введение);
- кровотечениях во время хирургического вмешательства на органах брюшной полости и малого таза;
- гепаторенальном синдроме I типа.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода: 10 мл (1 мг) с интервалом 4–6 ч до остановки кровотечения и последующие 3–5 дней. Для предотвращения повторных кровотечений препарат отменяют только после полного отсутствия кровотечения в течение 24–48 ч.

Кровотечения из ЖКТ другой локализации: 10 мл (1 мг) с интервалом 4–6 ч. Препарат применяется при оказании первой медицинской помощи вне хирургического стационара при подозрении на кровотечение из верхней части ЖКТ.

Маточные кровотечения (дисфункциональные, в родах и при прерывании беременности): внутривенно струйно или капельно от 2 мл (0,2 мг) до 10 мл (1 мг) каждые 4–6 ч в зависимости от активности тканевых эндопептидаз.

Кровотечения в ходе гинекологических операций на шейке матки (местное введение): 4 мл (0,4 мг) добавляется к 6 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводится пара- и/или интрацервикально. Время наступления эффекта — 5–10 мин. При необходимости доза может быть увеличена и введена повторно.

Кровотечения во время хирургического вмешательства на органах брюшной полости и малого таза: внутривенно струйно или капельно от 2 мл (0,2 мг) до 10 мл (1 мг) каждые 4–6 ч в зависимости от активности тканевых эндопептидаз.

Гепаторенальный синдром I типа: по 10 мл (1 мг) 3–4 раза в сутки. Лечение должно продолжаться до тех пор, пока не нормализуется концентрация креатинина в плазме крови (менее 130 мкмоль/л), в среднем — 10 дней. Если концентрация креатинина не снижается более чем на 30 % в течение 3 дней, дальнейшее введение препарата нецелесообразно.

Дети

Безопасность и эффективность применения у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Терлипрессин МИРФАРМ предназначен для внутривенного введения в виде болюсных инъекций или кратковременной инфузии, а также для пара- и/или интрацервикального введения (в ходе гинекологических операций на шейке матки).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к терлипрессину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Септический шок с низким сердечным выбросом.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Терлипрессин следует назначать с особой осторожностью пациентам пожилого возраста (старше 70 лет), с ишемической болезнью сердца, с нестабильной стенокардией и недавним острым инфарктом миокарда, выраженной артериальной гипертензией, с эпилепсией или судорожными приступами в анамнезе, дыхательной недостаточностью, заболеваниями сосудов головного мозга, коронарных или периферических сосудов (например, при распространенном атеросклерозе), с хронической почечной недостаточностью, при септическом шоке (с нормальным или повышенным сердечным выбросом), при нарушениях ритма сердца, бронхиальной астме, при одновременном применении терлипрессина с препаратами, удлиняющими интервал QT.

При применении терлипрессина необходим контроль показателей водно-электролитного баланса.

При применении терлипрессина в высоких дозах — 8 мл (0,8 мг) и выше, необходим контроль артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и диуреза, особенно при лечении пациентов с артериальной гипертензией и заболеваниями сердца.

Терлипрессин не заменяет мероприятий по восстановлению объема циркулирующей крови при назначении пациентам с кровотечением.

Препарат в дозах выше 5 мг (500 мкг) следует вводить только внутривенно.

В ходе клинических исследований и при пострегистрационном применении терлипрессина были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT и развития желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.8.). В большинстве случаев

отмечалось наличие в анамнезе пациентов предрасполагающих факторов, таких как исходное удлинение интервала QT, нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипомagneмия) или применение препаратов, удлиняющих интервал QT. Терлипрессин следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, нарушениями водно-электролитного баланса или принимающих лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT (см. раздел 4.5.).

У пациентов с циррозом печени и гепаторенальным синдромом I типа необходим ежедневный контроль концентрации креатинина для оценки эффективности проводимой терапии.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Введение терлипрессина совместно с окситоцином или метилэргометрином усиливает сосудосуживающее и утеротоническое действие.

Терлипрессин усиливает антигипертензивный эффект неселективных β -адреноблокаторов при портальной гипертензии.

Одновременное применение терлипрессина с препаратами, замедляющими ЧСС (пропранолол, суфентанил), может вызвать выраженную брадикардию и снижение сердечного выброса. Угнетение сердечной деятельности вызвано влиянием блуждающего нерва, опосредованного повышением АД.

Терлипрессин может вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы 4.4 и 4.8). Необходимо соблюдать осторожность при применении терлипрессина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT, такими как антиаритмические препараты Ia и III класса, эритромицин, ряд антигистаминных препаратов и трициклических антидепрессантов или препараты, приводящие к развитию гипокалиемии или гипомagneмии (например, некоторые диуретики).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение терлипрессина при беременности противопоказано. Известно, что на ранних сроках беременности применение терлипрессина стимулирует сократительную активность матки и повышение давления в матке, что приводит к снижению маточного кровотока. Терлипрессин может оказывать негативное влияние на течение беременности и развитие плода.

Согласно результатам доклинического исследования, при введении терлипрессина развивались спонтанные аборт, также обнаружены внутриутробные пороки развития.

Лактация

Неизвестно проникает ли терлипрессин в грудное молоко. Применение терлипрессина в период грудного вскармливания противопоказано. Учитывая, что нельзя исключить вероятность проникновения терлипрессина в грудное молоко и негативного воздействия на ребенка, при необходимости применения терлипрессина грудное вскармливание необходимо прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по изучению влияния терлипрессина на скорость психомоторных реакций (способность к управлению транспортными средствами и работа с механизмами) не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В ходе клинических исследований было выявлено, что наиболее часто встречались следующие нежелательные реакции (частота от 1 % до 10 %): бледность кожных покровов лица, повышение АД, боль в животе, тошнота, диарея, головная боль.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения метаболизма и питания		гипонатриемия (при отсутствии контроля количества потребляемой жидкости)	
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль		
Нарушения со стороны сердца	брадикардия	фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, тахикардия, стенокардия, инфаркт миокарда, желудочковая тахикардия типа «пируэт», сердечная недостаточность, гиперволемиа с развитием отёка легких	
Нарушения со стороны сосудов	периферическая вазоконстрикция, ишемия периферических тканей, бледность кожных покровов лица, артериальная гипертензия	ишемия кишечника, периферический цианоз, приливы жара	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность	одышка
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	
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния		спазм мышц матки, снижение кровотока в матке	

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения		некроз в месте введения	

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru.

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>.

4.9. Передозировка

Симптомы

Доза свыше 20 мл (2 мг) в течение 4 ч повышает риск развития выраженных гемодинамических нарушений — повышение АД и брадикардию.

Лечение

При повышении АД следует назначать клонидин, 150 мкг внутривенно; при развитии брадикардии рекомендуется вводить атропин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гормональные препараты системного действия, за исключением половых гормонов и инсулинов; гормоны гипофиза и гипоталамуса и аналоги; гормоны задней доли гипофиза; вазопрессин и аналоги.

Код АТХ: H01BA04.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Терлипрессин (N-триглицил-8-лизинвазопрессин) — синтетический полипептид, аналог вазопрессина (гормона задней доли гипофиза). В молекулу природного вазопрессина было внесено 2 изменения: аргинин в 8 положении заменен лизином, а к аминокислоте конечного цистеина присоединено 3 глициновых остатка.

Фармакологическое действие терлипрессина реализуется как сумма фармакологических эффектов его активных метаболитов.

Терлипрессин обладает выраженным сосудосуживающим и кровоостанавливающим действием.

Основным действием терлипрессина является сокращение артериол, вен и венул висцеральных органов, что приводит к уменьшению кровотока через печень и снижению давления в портальной системе.

Терлипрессин за счет сокращения артериол, вен и венул стимулирует сокращение гладкой мускулатуры пищевода, повышает тонус и усиливает перистальтику кишечника.

Терлипрессин, действуя на гладкую мускулатуру матки, усиливает сократительную активность миометрия (независимо от наличия беременности).

Согласно результатам доклинических и клинических исследований терлипрессин преимущественно воздействует на гладкую мускулатуру внутренних органов, а также на кожу.

Сведения о наличии у терлипрессина антидиуретического действия отсутствуют.

5.2. Фармакокинетические свойства

Терлипрессин в неизменном виде не оказывает действия на гладкую мускулатуру внутренних органов, при его метаболизме образуются активные метаболиты, реализующие его фармакологическое действие. В отличие от лизин-вазопрессина, для терлипрессина характерно более длительное развитие и большая продолжительность фармакологического эффекта.

Абсорбция

Концентрация лизин-вазопрессина определяется в плазме крови через 30 мин после введения и достигает максимума через 60–120 мин.

Распределение

Объем распределения — около 0,5 л/кг.

Биотрансформация

Лизин-вазопрессин метаболизируется в печени, почках и в других тканях.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 40 мин, клиренс — около 9 мл/кг/мин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид.

Уксусная кислота ледяная (для коррекции pH).

Натрия ацетата тригидрат.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Не допускается смешивание данного лекарственного препарата с другими лекарственными средствами в одном шприце!

Не использовать раствор декстрозы (глюкозы) для разведения препарата!

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытая ампула

2 года.

После первого вскрытия

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °C), в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке).

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2 мл или 10 мл в ампулы бесцветного стекла (I гидролитического класса) с кольцом излома или точкой надлома.

На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация.

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»).

Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: (495) 984-28-40, (495) 984-28-41.

Электронная почта: info@mirpharm.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация.

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»).

Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: (495) 984-28-40, (495) 984-28-41.

Электронная почта: info@mirpharm.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003436)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Терлипрессин МИРФАРМ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://grls.rosminzdrav.ru>.