

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Реместип®

Регистрационный номер: П N013886/01

Торговое наименование препарата: Реместип®

Международное непатентованное наименование: терлипессин

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

1 мл раствора содержит:

действующее вещество: терлипессин 0,1 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 9,0 мг, уксусная кислота ледяная 1,08 мг,
натрия ацетата тригидрат 0,27 мг, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: задней доли гипофиза гормон

Код АТХ: H01BA04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика:

Терлипессин (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 аминокгруппе 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 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.

Усиливая тонус гладкой мускулатуры сосудов, терлипрессин также воздействует на гладкую мускулатуру матки, усиливая 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 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 неизмененном 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.

Показания к применению

- Кровотечения из желудочно-кишечного тракта и половых органов у взрослых: при варикозном расширении вен пищевода, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; маточных кровотечениях (дисфункциональных, в родах и при прерывании беременности);
- Местное введение (в ходе гинекологических операций на шейке матки);
- Кровотечения во время хирургического вмешательства на органах брюшной полости и малого таза;
- Гепаторенальный синдром I типа.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к терлипрессину и вспомогательным веществам препарата;
- Беременность;
- Период грудного вскармливания;
- Септический шок с низким сердечным выбросом;
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью

С особой осторожностью следует назначать препарат Реместип® 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, с сахарным диабетом и ожирением, при септическом шоке (с нормальным или повышенным сердечным выбросом), при нарушениях ритма сердца, бронхиальной астме, при одновременном применении препарата Реместип® с препаратами, удлиняющими интервал QT, при применении препарата с человеческим альбумином.

При терапии терлипрессином по показанию гепаторенальный синдром I типа следует дополнительно соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью и тяжелым нарушением функции печени, в случае если было принято решение о назначении препарата (когда ожидаемая польза превышает возможный риск).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Реместип® 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. Препарат Реместип® может оказывать негативное влияние на течение беременности и развитие плода.

Согласно результатам доклинического исследования при приеме терлипрессина развивались спонтанные аборты, также обнаружены внутриутробные пороки развития.

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

Способ применения и дозы

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

В качестве альтернативы болюсной инъекции терлипрессин можно вводить в виде непрерывной внутривенной инфузии с начальной дозой 20 мл (2,0 мг) в течение 24 ч и с

увеличением до максимальной дозы – 120 мл (12,0 мг) / 24 ч. В клинических исследованиях было показано, что введение терлипрессина в виде непрерывной внутривенной инфузии ассоциировано с более низкой частотой развития тяжелых нежелательных реакций, чем при внутривенном болюсном введении.

Кровотечения при варикозном расширении вен пищевода: 10 мл (1,0 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 желудочно-кишечного тракта другой локализации: 10 мл (1,0 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 (1,0 мг) каждые 4-6 ч в зависимости от активности тканевых эндопептидаз.

Местное введение (в ходе гинекологических операций на шейке матки): 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 минут. При необходимости доза может быть увеличена или введена повторно.

Кровотечение во время хирургического вмешательства на органах брюшной полости и малого таза: внутривенно струйно или капельно от 2 мл (0,2 мг) до 10 мл (1,0 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с гепаторенальным синдромом I типа

Нарушение функции почек

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 (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения функции печени

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 (см. раздел «Особые указания»).

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 $<1/1000$), 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	Редко
Инфекции и инвазии		Сепсис/ септический шок***		
Нарушения со стороны обмена веществ			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 отека легких	
Нарушения со стороны сосудов		Периферическая вазоконстрик- ция, 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	Дыхательная недоста- точность**, одышка**	Отек легких**, респираторный дистресс- синдром**	Респираторный дистресс синдром***, дыхательная недоста- точность***, отек легких***	Одышка***
Нарушения со стороны желудочно- кишечного		Преходящие спазматические боли в животе, преходящая	Преходящая тошнота, преходящая рвота	

тракта		диарея		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Некроз кожи	
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния			Спазм мышц матки, снижение кровотока в матке	
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Некроз в месте введения	

* 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

Описание отдельных нежелательных реакций

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»).

Если любые из указанных побочных эффектов усугубляются, или вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы: доза свыше 20 мл (2 мг) в течение 4 часов повышает риск развития выраженных нарушений показателей гемодинамики – повышение АД и брадикардию.

Лечение: при повышении артериального давления следует назначать клонидин, 150 мкг внутривенно; при развитии брадикардии рекомендуется вводить атропин.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не допускается смешивание препарата Реместип® с другими лекарственными средствами в одном шприце!

Не использовать раствор декстрозы (глюкозы) для разведения препарата!

Введение препарата Реместип® совместно с окситоцином или метилэргометрином усиливает сосудосуживающее и утеротоническое действие.

Реместип® усиливает антигипертензивный эффект неселективных β-адреноблокаторов при портальной гипертензии.

Одновременное применение препарата Реместип® с препаратами, замедляющими частоту сердечных сокращений (пропофол, суфентанил), может вызвать выраженную брадикардию и снижение сердечного выброса. Угнетение сердечной деятельности вызвано влиянием блуждающего нерва, опосредованного повышением артериального давления.

Терлипрессин может вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»). Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Реместип® совместно 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 гипوماгнемии (например, некоторые диуретики).

Особые указания

Особые указания при гепаторенальном синдроме I типа

До начала терапии препаратом Реместип® по показанию гепаторенальный синдром I типа следует исключить другие виды острой почечной недостаточности.

Нарушение функции почек

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.

Нарушение функции печени

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.

Респираторные события

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 терлипрессином. 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 терлипрессином следует прекратить.

Сепсис/септический шок

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 пациентов на наличие любых признаков или симптомов, указывающих на развитие инфекции.

Общие указания

Препарат Реместип® не заменяет мероприятий по восстановлению объема циркулирующей крови при применении препарата у пациентов с кровотечением.

Мониторинг пациентов в ходе терапии

Во время терапии препаратом Реместип® необходим регулярный мониторинг артериального давления, ЭКГ или ЧСС, сатурации кислородом, водно-электролитного баланса.

Особую осторожность следует соблюдать при применении препарата Реместип® у пациентов с сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями, поскольку терлипессин может вызывать ишемию и застой в легочных сосудах.

Осторожность также следует соблюдать при применении препарата Реместип® у пациентов с артериальной гипертензией.

Пациенты с септическим шоком

Не следует использовать препарат Реместип® у пациентов с септическим шоком с низким сердечным выбросом.

Реакции в месте введения

Во избежание развития локального некроза в месте введения препарат следует вводить внутривенно.

Некроз кожи

В ходе пострегистрационного применения терлипессина 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 терлипессина данной категории пациентов.

Желудочковая тахикардия типа «пируэт»

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-электролитного баланса или принимающих лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты пожилого возраста

Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Реместип® у пациентов пожилого возраста, так как опыт применения в этой группе ограничен.

Вспомогательные вещества

Препарат Реместип® содержит натрий (менее 1 ммоль (23 мг) на дозу).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования влияния препарата Реместип® на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 0,1 мг/мл.

По 2 мл или 10 мл в ампуле бесцветного стекла типа I с возможным цветным кодированием в виде цветной точки и/или одного или нескольких колец.

По 5 ампул в ячейковой упаковке в картонной пачке с инструкцией по применению.

Допускается наличие контроля первого вскрытия.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С во вторичной упаковке (пачке картонной). Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель (владелец) регистрационного удостоверения

Ферринг-Лечива, а.с.

К Рубнику 475, 252 42 Есенице у Прагу, Чешская Республика.

(K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy)

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы / Фасовщик (первичная упаковка) /

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка):

Зентива, к.с.

У кабеловни 130, 102 37, Прага 10 – Долни Мехолупы, Чешская Республика.

(U kabelovny 130, 102 37 Praha 10 – Dolní Mecholupy, Czech Republic)

Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества:

Ферринг-Лечива, а.с.

К Рубнику 475, 252 42 Есенице у Прагу, Чешская Республика.

(K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, Czech Republic)

Наименование и адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 17368
(Входящий МЗ №4241126)

регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий
от потребителя

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

115054, г. Москва, Космодамианская наб., д.52, стр.4.

Тел.: + 7 (495) 287-0343.

Факс: +7 (495) 287-0342.

Директор по регуляторным вопросам

ООО «Ферринг Фармасетикалз»



Швецова А.С.