

sp.zn. sukls220730/2024

## 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 acetat.

Remestyp 1,0 mg:

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

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

Přípravek Remestyp se používá k léčbě krvácení z jícnových varixů.

#### 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 4-6 hodin u pacientů s tělesnou váhou nižší než 50 kg nebo v případě výskytu nežádoucích účinků.

Udržovací léčba 1 mg každé 4–6 hodiny by měla být omezena na 3–5 dní v závislosti na průběhu onemocnění. Doporučuje se, aby celková doba léčby nepřesáhla 5 dní.

##### Způsob podání

Přípravek má být podáván intravenózně.

#### 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

##### Monitorování v průběhu léčby

V průběhu léčby musí být pečlivě monitorován tlak krve, EKG, srdeční tep, saturace kyslíkem, hladinu sodíku a draslíku v séru a rovnováhu tekutin.

##### Srdeční, plicní a cévní onemocnění

Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou ischemického kardiovaskulárního onemocnění nebo plicního onemocnění, protože terlipresin může způsobit ischemii a plicní vaskulární kongesci. Zvláštní pozornost musí být věnována pacientům s hypertenzí.

##### Septický šok

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). 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 (viz bod 5.3).

##### Kojení

Není známo, zda se terlipressin vylučuje do lidského mateřského mléka. Informace o vylučování terlipressinu 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 terlipressinu.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích terlipressinu na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky terlipressinu na fertilitu samců (viz bod 5.3).

#### **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

<b>Vyjadřování frekvence podle MedDRA</b>	<b>Velmi časté (≥ 1/10)</b>	<b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1000 až &lt;1/100)</b>	<b>Není známo *</b>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Hyponatremie		
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy		
<b>Srdeční poruchy</b>		Bolest na hrudi Bradykardie Tachykardie	Fibrilace síní  Infarkt myokardu Torsade de pointes Srdeční selhání Ventrikulární extrasystola**	
<b>Cévní poruchy</b>		Vasokonstrikce Periferní ischémie Bledost Hypertenze Cyanóza	Nával horka	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Plicní edém Dušnost	Dýchací potíže Respirační selhání	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha	Průjem Nauzea Zvracení	Intestinální ischémie	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Kožní nekróza (nesouvisející s místem podání)**.*.*.*.*	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>				Děložní hypertonus Děložní ischémie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## 4.9 Předávkování

Doporučená dávkasemí být překročena, 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 (Triglycyl-Lysine-Vasopressin) je syntetický analog vazopresinu, přirozeného hormonu zadního laloku hypofýzy.

Terlipresin je pro-drug s částečnou, vnitřní aktivitou samo o sobě. Terlipresin se enzymatickým štěpením transformuje na plně aktivní metabolit lysin-vasopressin (LVP).

Dávky 1 a 2 mg terlipresin- acetátu účinně snižují tlak v portální žíle (vena portae), a způsobují výraznou vazokonstrikci. Snižování portálního tlaku a průtoku krve vena azygos je závislé na dávce.

Účinek u nižší dávky se začíná vytrácet po 3 hodinách, přičemž hemodynamické údaje ukazují, že dávka 2 mg je mnohem účinnější než 1 mg s trvalým účinkem po celou dobu léčebného intervalu (4 – 6 hod.)

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 s rychlou distribuční fází.

### Absorpce

Terlipresin se podává intravenózně, což vede k okamžité systémové expozici.

### Distribuce

U pacientů s jaterní cirhózou s hepatorenálním syndromem nebo bez něj byl ve dvou klinických studiích průměrný distribuční objem hlášen v rozmezí 0,5 až 0,9 l / kg.

### Biotransformace

Koncentrace aktivního metabolitu, lysin-vasopresinu, se začíná zvyšovat přibližně 30 minut po bolusovém podání terlipresinu a maximální hladiny jsou dosaženy mezi 60 a 120 minutami po podání terlipresinu.

### Eliminace

Terminální poločas eliminace je dosaženo zhruba za 40 min u pacientů s jaterní cirhózou s nebo bez hepatorenálního syndromu a clearance je hlášen je v rozmezí 5 až 9 ml / kg / min ze dvou klinických studií.

### Linearita/nelinearita

Terlipresin vykázal na dávce závislé a přibližně úměrně zvýšení celkové expozice (AUC) po jednorázové i.v. injekci zdravým subjektům (n = 2 až 14 jedinců v jedné dávkové skupině) v rozmezí dávek mezi 5 a 30 ug / kg.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity jednorázové dávky, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity neodhalily žádné zvláštní specifické riziko pro člověka. Studie kancerogenity s terlipresinem nebyly provedeny.

Embryofetální studie u potkanů neprokázaly nežádoucí účinky terlipresinu, ale u králíků se vyskytly potraty pravděpodobně související s mateřskou toxicitou a u malého počtu plodů se vyskytly anomálie v osifikaci a jediný osamocený případ rozštěpu patra.

Ve studii plodnosti krys nemělo páření terlipresinem léčených samic s neléčenými samicemi žádný účinek na počet spárování a četnost inseminace, ale vedlo ke snížení postnatální velikosti vrhů. Testikulární atrofii a poruchy spermiogeneze pozorované u samců krys léčených terlipresinem po dobu 3 týdnů nebylo možné potvrdit. Podobně nebyly pozorovány žádné testikulární účinky v žádné jiné studii toxicity po opakovaném podání u krys a psů.

## **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**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **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**

16. 3. 2026