

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Remestyp 0,2 mg
Remestyp 1 mg
Injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 0,1 mg terlipresínu.

Remestyp 0,2 mg:
Jedna ampulka s 2 ml roztoku obsahuje 0,2 mg terlipresínu.

Remestyp 1 mg:
Jedna ampulka s 10 ml roztoku obsahuje 1 mg terlipresínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna ampulka s 2 ml roztoku obsahuje 7,3 mg sodíka. Jedna ampulka s 10 ml roztoku obsahuje 36,5 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číra bezfarebná kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Remestyp je indikovaný na liečbu krvácania z varixov pažeráka.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí:

Na úvod sa podáva intravenózna injekcia 2 mg Remestypu každé 4 hodiny. Liečba má pokračovať až dovtedy, pokiaľ krvácanie nie je pod kontrolou aspoň 24 hodín, ale maximálne do 48 hodín. Po podaní úvodnej dávky sa môže dávkovanie upraviť na 1 mg intravenózne každých 4 - 6 hodín u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg alebo v prípade výskytu nežiaducich účinkov.

Udržiavacia liečba 1 mg každých 4 – 6 hodín má byť obmedzená na 3 – 5 dní v závislosti od priebehu ochorenia. Odporúča sa, aby celková dĺžka liečby nepresiahla 5 dní.

Spôsob podávania

Liek sa musí podávať intravenózne.

Pediatrická populácia a starší pacienti

K dispozícii nie sú žiadne údaje o odporúčanom dávkovaní u týchto skupín pacientov.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na terlipresín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie počas liečby

Počas liečby je potrebné pravidelné sledovanie krvného tlaku, EKG alebo srdcovej frekvencie, saturácie kyslíkom, sérových hladín sodíka a draslíka, ako aj rovnováhy tekutín. Osobitná pozornosť sa vyžaduje pri liečbe pacientov s ischemickou chorobou srdca, hypertenziou vyššieho stupňa, srdcovou arytmiou alebo bronchiálnou astmou.

Pacienti s kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením

Osobitná pozornosť sa vyžaduje pri liečbe pacientov s kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením, pretože terlipresín môže vyvolať ischémiu a kongesciu pľúcnych ciev.

Opatrnosť je potrebná aj pri liečbe pacientov s hypertenziou.

Septický šok

Terlipresín sa nemá používať u pacientov so septickým šokom s nízkym srdcovým výdajom.

Reakcia v mieste podania injekcie

Aby sa zabránilo nekróze kože v mieste podania injekcie, injekcia sa musí podať prísne intravenózne.

Nekróza kože

Počas skúseností po uvedení lieku s terlipresínom na trh bolo hlásených niekoľko prípadov kožnej ischémiie a nekrózy bez súvislosti k miestu podania injekcie (pozri časť 4.8). U pacientov s diabetes mellitus a obezitou bola pozorovaná vyššia tendencia k tejto reakcii. Preto pri podávaní terlipresínu týmto pacientom je potrebná opatrnosť.

Torsade de pointes

Počas klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh bolo hlásených niekoľko prípadov predĺženia QT intervalu a ventrikulárnych arytmií vrátane „Torsade de pointes“ (pozri časť 4.8). Vo väčšine prípadov mali pacienti predisponujúce faktory, ako je bazálne predĺženie QT intervalu, abnormality elektrolytov (hypokaliémia, hypomagneziémia) alebo lieky so súbežným účinkom na predĺženie QT intervalu. Preto je potrebná mimoriadna opatrnosť pri použití terlipresínu u pacientov s anamnézou predĺženia QT intervalu, abnormalitami elektrolytov alebo súbežne užívajúcimi liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia a starší pacienti

Pri liečbe detí a starších pacientov sa vyžaduje osobitná pozornosť, pretože sú len obmedzené skúsenosti s jeho použitím u týchto skupín.

Remestyp nenahrádza substitúciu krvi u chorých s deficitom krvného objemu. Vzhľadom na výskyt lokálnych nekróz, ktoré boli po aplikácii terlipresínu ojedinele popísané, odporúča sa nepodávať liek intramuskulárne a dávky 0,5 mg a vyššie v nezriedenej forme podávať prísne intravenózne.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 3,65 mg sodíka na 1 ml roztoku, čo zodpovedá 0,18 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Jedna ampulka s 2 ml roztoku obsahuje 7,3 mg sodíka. Jedna ampulka s 10 ml roztoku obsahuje 36,5 mg sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Terlipresín zvyšuje hypotenzný účinok neselektívnych beta-blokátorov na portálnu žilu. Súbežná liečba s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu (napr. propofol, sufentanil) môže zapríčiniť spomalenie srdcového tepu a zníženie srdcového výdaja. Tieto účinky možno pripísať reflexnej inhibícii srdcovej aktivity blúdivým nervom (*nervus vagus*) v dôsledku zvýšeného krvného tlaku.

Terlipresín môže vyvolať „torsade de pointes“ (pozri časti 4.4 a 4.8). Preto je potrebná mimoriadna opatrnosť pri použití terlipresínu u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval, ako sú antiarytmiká triedy IA a III, erytromycín, niektoré antihistaminiká a tricyklické antidepresíva alebo lieky, ktoré môžu spôsobiť hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu (napr. niektoré diuretiká).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Liečba Remestypom počas gravidity je kontraindikovaná (pozri časti 4.3 a 5.3). Zistilo sa, že Remestyp spôsobuje v ranom štádiu gravidity kontrakcie maternice, zvyšuje vnútromaternicový tlak a môže znížiť prietok krvi maternicou. Remestyp môže mať škodlivé účinky na graviditu a plod.

U králikov sa po podaní Remestypu pozorovali spontánne potraty a malformácie.

Dojčenie

Nie je známe, či sa terlipresín vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie terlipresínu do materského mlieka u zvierat sa neštudovalo. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu terlipresínom je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby terlipresínom pre matku.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch terlipresínu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky terlipresínu na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických skúšaní boli bolesť brucha, nauzea, hnačka, bledosť, vracanie a bradykardia.

Pokiaľ sa nekontroluje rovnováha tekutín, antidiuretický účinok Remestypu môže spôsobiť hyponatriémiu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev. č.: 2020/05482-ZME
 Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev. č.: 2023/05562-ZME
 Príloha č. 1 potvrdenia o prijatí zmeny, ev. č.: 2023/06579-Z1B
 Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev. č.: 2024/04391-ZME
 Príloha č. 2 potvrdenia o prijatí zmeny, ev. č.: 2026/02429-Z1B

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Neznáme*
Poruchy metabolizmu a výživy		hyponatriémia		
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bolesť na hrudníku, bradykardia, tachykardia, cyanóza	atriálna fibrilácia, infarkt myokardu, torsade de pointes, ventrikulárne extrasystoly**, zlyhanie srdca	
Poruchy ciev		vazokonstrikcia, periférna ischemia, bledosť, hypertenzia	návaly tepla	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		pľúcny edém, dyspnoe	zlyhanie dýchania, respiračná tieseň	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	hnačka, nauzea, vracanie	intestinálna ischemia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			nekróza kože (nesúvisí s miestom podania injekcie)**, ***	
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období				hypertonus maternice
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				ischemia maternice
Celkové poruchy			nekróza v mieste	

a reakcie v mieste podania			podania injekcie	
---	--	--	------------------	--

* Frekvencie týchto nežiaducich účinkov nie je možné odhadnúť z dostupných údajov.

** Nežiaduce účinky získané zo zdrojov po uvedení lieku na trh sú uvedené podľa kategórie frekvencie na základe teoreticky vypočítanej frekvencie, ak neboli pozorované v klinických skúšaníach

*** Ďalšie informácie pozrite v časti 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Odporúčaná dávka v osobitných skupinách pacientov sa nemá prekročiť, nakoľko vyššia dávka zvyšuje riziko vážnych nežiaducich účinkov na systémový obeh.

V prípade hypertenznej reakcie počas liečby Remestypom sa odporúča podať klonidín alebo iné α -sympatolytikum. V prípade bradykardie sa má podať atropín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny zadného laloka hypofýzy, vazopresín a analógy
 ATC kód: H01BA04

Terlipresín (triglycyl-lyzín-vazopresín) je syntetický analóg prírodného hormónu zadnej hypofýzy vazopresínu. Terlipresín, ktorý má sám o sebe čiastočnú vnútornú aktivitu, sa po odštiepení 3 glycylových zvyškov endotelovými peptidázami mení na plne aktívny metabolit lyzín-vazopresín (LVP). LVP sa viaže na receptor vazopresínu-1a (V1A) so 100-násobne vyššou afinitou v porovnaní s terlipresínom. Terlipresín a jeho metabolity uplatňujú svoje hlavné účinky prostredníctvom receptora vazopresínu-1a v hladkej svalovine ciev, aby vyvolali splanchnickú arteriálnu vazokonstrikciu, ktorá vedie k zníženiu portálneho tlaku.

Terlipresín má predovšetkým výrazný vazokonstričnú a protikrvácajúci účinok.

Najvýraznejšou zmenou je pokles prietoku krvi v splanchnickej oblasti, čím dochádza k zníženiu prietoku krvi pečeňou a k poklesu portálneho tlaku.

Dávky 1 až 2 mg terlipresínium-acetátu účinne znižujú tlak v portálnej žile (*vena portae*) a vyvolávajú výraznú vazokonstrikciu. Zníženie portálneho tlaku a prietoku krvi v nepárnej žile (*vena azygos*) závisí od dávky.

Účinok nízkej dávky začína miznúť po 3 hodinách, pričom hemodynamické údaje ukazujú, že 2 mg dávka je účinnejšia ako 1 mg s trvalým účinkom počas celého 4 až 6 hodinového liečebného intervalu.

Farmakodynamické štúdie ukázali, že terlipresín, rovnako ako ostatné príbuzné peptidy, spôsobuje: sťah arteriál, vén a venul hlavne v splanchnickej oblasti, sťah hladkého svalstva steny pažeráka a zvýšenie tonusu a peristaltiky celého čreva.

Okrem účinku na hladké svalstvo ciev pôsobí terlipresín i na hladké svalstvo maternice stimuláciou aktivity myometria, a to aj na netehotnú maternicu.

Výsledky výskumu na zvieratách a ľuďoch nepriamo podporili hypotézu, že terlipresín pôsobí najviac na splachnickú oblasť a kožu.

Antišokový účinok terlipresínu sa potvrdil pri hemoragickom, ale aj pri endotoxínovom a histamínovom šoku.

Antidiuretický účinok terlipresínu sa klinicky neprejavuje.

Patofyziológia krvácajúcich pažerákových varixov je spôsobená hemodynamickými zmenami vyvolanými portálnou hypertenziou, ktoré vedú k presmerovaniu krvného toku do ciev v stenách (*lamina propria, submukóza*) hornej časti žalúdka a dolnej časti pažeráka, čo vedie k vzniku pažerákových varixov. Terlipresín a jeho metabolity pôsobia prostredníctvom receptora vazopresínu-1a v hladkej svalovine ciev a vyvolávajú vazokonstrikciu splachnických artérií, čo vedie k zníženiu portálneho tlaku. Následne sa pozoruje zlepšenie systémovej cirkulačnej funkcie a redistribúcia efektívneho objemu arteriálnej krvi

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Terlipresín je sám o sebe inaktívny voči hladkému svalu, ale pôsobí ako chemické depo farmakologicky aktívnych látok, ktoré vznikajú jeho enzymatickým štiepením. Nástup účinku je pomalší ako pri lyzín-vazopresíne, ale trvá oveľa dlhšie.

Lyzín-vazopresín podlieha obvyklej biodegradácii v pečeni, obličkách a ostatných tkanivách.

Farmakokinetika zodpovedá podľa dvojkompartimentového modelu s fázou rýchlej distribúcie.

Absorpcia

Terlipresín sa podáva intravenózne, čo vedie k okamžitej systémovej expozícii.

Distribúcia

U pacientov s cirhózou pečene s alebo bez hepatorenálneho syndrómu sa pozoroval priemerný distribučný objem v rozmedzí 0,2 až 0,5 l/kg v dvoch klinických skúšaní.

Biotransformácia

Koncentrácia aktívneho metabolitu, lyzín-vazopresínu, sa začína zvyšovať približne 30 minút po bolusovom podaní terlipresínu a vrcholové systémové hladiny (v plazme/krvi) sa dosahujú medzi 60 a 120 minútami po podaní terlipresínu.

Eliminácia

Terminálny polčas eliminácie terlipresínu je približne 40 minút u pacientov s cirhózou pečene s alebo bez hepatorenálneho syndrómu a priemerný klírens bol pozorovaný v rozmedzí 5 až 9 ml/kg/min v dvoch klinických skúšaní.

Linearita

Terlipresín preukázal od dávky závislé a približne úmerné zvýšenie celkovej expozície (AUC) po jednorázovej i.v. injekcii zdravým jedincom ($n = 2 - 14$ jedincov v každej dávkovej skupine) v rozsahu dávok medzi 5 a 30 $\mu\text{g/kg}$.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje získané od zvierat, ale keďže spôsob podania bol intravenózny, je možné zo štúdií na zvieratách usudzovať systémovú expozíciu pri násobkoch maximálnych dávok u ľudí.

Štúdie akútnej a subakútnej toxicity sa vykonali na potkanoch a psoch. Preukázaná toxicita zodpovedá pôsobeniu terlipresínu na kardiovaskulárny systém; v navrhovaných dávkach a indikáciách sa terlipresín hodnotí ako dostatočne bezpečný liek.

Reprodukčné štúdie uskutočnené na králikoch a potkanoch poukázali na zvýšený výskyt potratov alebo embryonálnych úmrtí s následným potratom po aplikácii terlipresínu. Súčasne došlo k zníženiu pôrodnej hmotnosti plodov a k zvýšenému výskytu anomálií.

Mutagénna aktivita sa v súbore vykonaných testov *in vitro* a *in vivo* nedokázala.

V štúdiu plodnosti potkanov nemalo párenie samcov liečených terlipresínom s neliečenými samicami žiadny účinok na počet párení a frekvenciu inseminácie, ale viedlo k zníženiu postnatálnej veľkosti vrhov. Testikulárnu atrofiu a poruchy spermiogenézy u samcov potkanov liečených terlipresínom počas 3 týždňov nebolo možné potvrdiť. Podobne sa nepozorovali testikulárne účinky v žiadnej inej štúdiu toxicity po opakovanom podaní u potkanov a psov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina octová
Trihydrát octanu sodného
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C). Uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávajúte v mrazničke.

Počas jedného mesiaca možno liek uchovávať pri teplote do 25 °C (napr. v sanitke).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z číreho skla s obsahom 2 ml (Remestyp 0,2 mg) alebo 10 ml (Remestyp 1 mg) injekčného roztoku .

Remestyp 0,2 mg:

Jedna ampulka s 2 ml roztoku obsahuje 0,2 mg terlipresínu.

Remestyp 1 mg:

Jedna ampulka s 10 ml roztoku obsahuje 1 mg terlipresínu.

Veľkosti balenia:	Remestyp 0,2 mg	5 x 2 ml
	Remestyp 1 mg	5 x 10 ml

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev. č.: 2020/05482-ZME
Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev. č.: 2023/05562-ZME
Príloha č. 1 potvrdenia o prijatí zmeny, ev. č.: 2023/06579-Z1B
Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev. č.: 2024/04391-ZME
Príloha č. 2 potvrdenia o prijatí zmeny, ev. č.: 2026/02429-Z1B

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ferring - Léčiva a.s.
K Rybníku 475
252 42 Jesenice u Prahy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Remestyp 0,2 mg 84/0215/26-S
Remestyp 1 mg 84/0102/78-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08.03.1978
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29.07.2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026