

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Empressin 40 IU/2 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2 ml:n ampulli infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää argipressiiniasettaattia määrän, joka vastaa 40 IU:ta argipressiiniä (vastaa 133 mikrogrammaa).

1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää argipressiiniasettaattia määrän, joka vastaa 20 IU:ta argipressiiniä (vastaa 66,5 mikrogrammaa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi ml sisältää alle 23 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Liuos on kirkas ja väritön eikä siinä ole näkyviä hiukkasia. pH-arvo on 2,5–4,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Empressin on tarkoitettu septisestä sokista aiheutuvan katekoliamiineille refraktorisen hypotension hoitoon yli 18-vuotiaille potilaille. Katekoliamiineille refraktorinen hypotensio on olemassa, jos keskiverenpainetta ei saada stabiloitua tavoitetasolle riittävästä volyymikorvauksesta ja katekoliamiinien käytöstä huolimatta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Potilaille, joilla on katekoliamiineille refraktorinen hypotensio, argipressiinihoito aloitetaan mieluiten kuuden tunnin kuluessa septisen sokin alkamisesta tai kolmen tunnin kuluessa sen alkamisesta potilailla, joille on annettu suuria katekoliamiiniannoksia (ks. kohta 5.1). Argipressiini annetaan laskimoon jatkuvana infusiona annoksena 0,01 IU/min infuusio- tai ruiskupumppua käyttäen. Annosta voidaan kliinisen vasteen mukaan suurentaa 15–20 minuutin välein enintään annokseen 0,03 IU/min. Tehohoidossa oleville potilaille tavanomainen tavoiteverenpaine on 65–75 mmHg. Argipressiiniä tulee käyttää vain perinteisen katekoliamiineilla tapahtuvan vasopressorihoidon lisänä. Yli 0,03 IU/min annostusta tulee käyttää vain hätätilanteen hoidossa, koska se saattaa aiheuttaa suolen ja ihon nekroosia ja lisätä sydämenpysähdyksen riskiä (ks. kohta 4.4). Hoidon kesto valitaan yksilöllisen kliinisen kuvan perusteella, mutta sen tulisi kestää mielellään vähintään 48 h. Argipressiinihoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti, vaan vieroitus tapahtuu potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Argipressiinihoidon kokonaiskesto on hoitavan lääkärin harkinnan mukainen.

Annostus

Infuusionopeudet suositeltujen annosten mukaan:

Annostus: Empressin/min	Annostus: Empressin/h	Infuusionopeus
0,01 IU	0,6 IU	0,75 ml/h
0,02 IU	1,2 IU	1,50 ml/h
0,03 IU	1,8 IU	2,25 ml/h

Pediatriset potilaat

Argipressiiniä on käytetty vasodilatorisen sokin hoitoon sekä lapsille että imeväisille tehohoitoyksiköissä ja leikkausten aikana. Koska standardihoitoon verrattuna argipressiini ei ole osoittanut eloonjäämisen paranemista ja sen käytössä on todettu suurempi haittavaikutusten esiintyvyys, käyttöä lapsille ja imeväisille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä valmiste ei ole vaihdettavissa muiden argipressiiniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, joiden vahvuus ilmaistaan toisin (esim. Pressor-yksikköinä PU).

Argipressiiniä ei saa antaa boluksena katekoliamiineille refraktorisen sokin hoidossa.

Argipressiiniä voidaan antaa ainoastaan, kun hemodynaamisten ja elinspesifisten parametrien seuranta on tiivistä ja jatkuvaa.

Argipressiinillä tapahtuva hoito tulee aloittaa vain, jos riittävää perfuusiopainetta ei voida ylläpitää huolimatta riittävästä volyyminkorvaamisesta ja katekoliamiinergisten vasopressoreiden käytöstä.

Argipressiinin käytössä pitää olla erityisen varovainen, jos potilaalla on sydän- ja verisuonisairauksia. Suurten argipressiiniannosten käytöstä muihin käyttöaiheisiin on raportoitu aiheutuneen sydänlihaski- ja suoli-iskemiaa, sydän- ja suoli-infarkteja sekä raajojen vähentynyttä perfuusiota.

Argipressiini saattaa harvoissa tapauksissa aiheuttaa vesimyrkytyksen. Varhaiset oireet, joita ovat uneliaisuus, apatia ja päänsärky, pitää tunnistaa ajoissa kooman ja kouristuksien ehkäisemiseksi. Argipressiiniä on käytettävä varoen epilepsian, migreenin, astman, sydämen vajaatoiminnan tai minkä tahansa tilan yhteydessä, jossa ekstrasellulaarisen nesteen nopea lisääntyminen voi aiheuttaa vaaran jo ylikuormitetulle elimistölle.

Pediatrisilla potilailla ei ole osoitettu positiivista hyöty-riskisuhdetta. Argipressiinin käyttöä tähän käyttöaiheeseen lapsille ja vastasyntyneille ei suositella (ks. kohta 5.1).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen karbamatsepiinin, klooripropamidin, klofibraatin, karbamidin ja fludrokortisonin tai trisyklisten masennuslääkkeiden käyttö saattaa voimistaa argipressiinin antidiureettista vaikutusta.

Demeklosykliinin, noradrenaliinin, litiumin, hepariinin tai alkoholin samanaikainen käyttö voi vähentää argipressiinin antidiureettista vaikutusta.

Furosemiidi lisää vasopressiinin osmolaalista puhdistumaa ja vähentää puhdistumaa virtsan välityksellä. Koska plasman vasopressiiniipitoisuudet pysyvät muuttumattomina, tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on vähäinen.

Ganglioita salpaavat lääkeaineet voivat lisätä merkittävästi herkkyyttä argipressiinin pressorivaikutukselle.

Tolvaptaani ja argipressiini saattavat vähentää toistensa yksilöllisiä diureettisia tai antidiureettisia vaikutuksia.

Verenpainetta nostavat lääkkeet voivat voimistaa argipressiinin aiheuttamaa verenpaineen nousua.

Verenpainetta alentavat lääkkeet voivat vähentää argipressiinin aiheuttamaa verenpaineen nousua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Argipressiinillä ei ole tehty eläinten lisääntymistä koskevia tutkimuksia. Samankaltaisia aineita koskeneissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin keskenmenoja ja epämuodostumia. Argipressiini saattaa aiheuttaa kohdun supistuksia ja kohonnutta kohdunsisäistä painetta raskauden aikana ja saattaa vähentää kohdun perfuusiota. Argipressiiniä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö argipressiini rintamaitoon ja vaikuttaako se lapseen. Argipressiiniä tulee annostella imettäville potilaille harkiten.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn liittyvien vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Alla lueteltuja haittavaikutuksia, joiden katsottiin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän argipressiinin antoon, raportoitiin 1 588 potilaalla, joilla oli septistä sokkia seurannut hypotensio. Näistä 909 potilasta oli osallistunut kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset (esiintyvyys alle 10 %) olivat hengenvaarallinen rytmihäiriö, mesenteriaalinen iskemia, digitaalinen iskemia ja akuutti sydänlihaskeskemia.

Haittavaikutusten taulukoitu luettelo

Haittavaikutukset, joita voi esiintyä Empressin-hoidon aikana, on esitetty yhteenvetona alla ja esitetty elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC)	Haittavaikutusten esiintymistiheys
Aineenvaihdunta ja ravitus	<u>Melko harvinainen</u> : hyponatremia <u>Tuntematon</u> : vesimyrkytys, diabetes insipidus hoidon lopettamisen jälkeen
Hermosto	<u>Melko harvinainen</u> : vapina, huimaus, päänsärky
Sydän	<u>Yleinen</u> : rytmihäiriö, angina pectoris, sydänlihaskeskemia <u>Melko harvinainen</u> : pienentynyt sydämen minuuttitilavuus, hengenvaarallinen rytmihäiriö, sydämenpysähdys
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> : perifeeristen verisuonten supistuminen, nekroosi, perioraalinen kalpeus
Hengityselimet,	<u>Melko harvinainen</u> : keuhkoputken supistuminen

rintakehä ja välikarsina	
Ruoansulatuselimistö	<u>Yleinen</u> : vatsakrampit, suoli-iskemia <u>Melko harvinainen</u> : pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, suolen nekroosi
Iho ja ihonalainen kudος	<u>Yleinen</u> : ihonekroosi, digitaalinen iskemia** <u>Melko harvinainen</u> : hikoilu, urtikaria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Harvinainen</u> : anafylaksiaa (sydämenpysähdys ja/tai sokki) on havaittu pian argipressiini-injektion antamisen jälkeen
Tutkimukset	<u>Melko harvinainen</u> : kahdessa kliinisessä tutkimuksessa joillakin potilaista, joilla oli vasodilatorinen sokki, todettiin bilirubiinin ja transaminaasin pitoisuuksien nousua plasmassa ja vähentyneitä trombosyyttimääriä argipressiinihoidon aikana

** Digitaalinen iskemia voi yksittäisillä potilailla vaatia kirurgisia toimenpiteitä.

Epäiltyjen haittavaikutusten raportointi

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Vesimyrkytyksen ilmetessä ei saa antaa mitään nesteitä, ja argipressiinihoito voidaan tilapäisesti keskeyttää, kunnes ilmenee polyuria. Vaikea-asteisissa tapauksissa voidaan suorittaa osmoottinen diureesi käyttämällä mannitolia, hypertonista dekstroosia tai ureaa ilman furosemidia tai sen kanssa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vasopressiini ja sen kaltaiset yhdisteet, ATC-koodi: H01BA01

Vaikutusmekanismi

Argipressiini (arginiinivasopressiini) on endogeeninen hormoni, jolla on osmoottiseen säätelyyn liittyviä, vasopressorisia, hemostaattisia ja keskushermostoon liittyviä vaikutuksia.

Arginiinivasopressiinin ääreisvaikutuksia välittävät erilaiset vasopressiini-reseptorit, nimeltään V1a-, V1b- ja V2-vasopressiini-reseptorit. V1-reseptoreja on löydetty valtimoiden verisuonista, ja ne indusoivat vasokonstriktiota lisäämällä sytoplasmaattista ionisoitua kalsiumia fosfatidyli-inositolibisfosfonaattikaskadin kautta, joka on argipressiinin huomattavin vaikutus.

Vasopressiini-infuusion aikana voidaan havaita lineaarinen vaste verenpaineeseen potilailla, joilla on vasodilatiivinen sokki (septinen, vasopleginen ja SIRS = tulehdusreaktio-oireyhtymä). Merkittävää korrelaatiota voitiin osoittaa erityisesti perustasokorjattujen keskiverenpaineen muutosten ja vasopressiiniannoksen välillä. Verrannollinen merkittävä lineaarinen suhde voitiin osoittaa vasopressiiniannosten ja perifeerisen resistenssin lisääntymisen ja noradrenaliinin tarpeen vähenemisen välillä.

Potilailla, joilla oli septinen sokki, havaittiin sydämen sykkeen hidastumista, kun vasopressiini aloitettiin ja katekoliamiineja samanaikaisesti vähennettiin. Vapaaehtoisilla ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin vasopressiini-infuusion vaikutusta lisinopriilin jälkeen, ja syke hidastui

tasolta 67 +/- 6,5 tasolle 62 +/- 4,5 lyöntiä/min ($p < 0,05$). Sydämen sykkeen hidastumista ja sydämen minuutti-indeksiin laskua voidaan odottaa vain annosalueella, joka on 0,1 IU/min ja tätä suurempi.

Kliininen teho

Argipressiinin tehoa koskevat kliiniset havainnot esitetyssä käyttöaiheessa eli septisestä sokista aiheutuvan katekoliamiineille refraktorisen hypotension hoidossa perustuvat analyysiin useista kliinisistä tutkimuksista ja julkaisuista. Tähän analyysiin on sisällytetty ne yhteensä 1 588 potilasta, joilla oli septinen sokki ja joita on tähän mennessä hoidettu kontrolloiduissa olosuhteissa vasopressiinillä.

Laajin septistä sokkia koskenut vasopressiinitutkimus oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus (VASST-tutkimus), jossa oli 778 potilasta, joilla oli septinen sokki. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pieniä vasopressiini- (0,01–0,03 IU/min) tai noradrenaliiniannoksia (5–15 mikrog/min) avoimen vasopressorihoidon lisäksi. Tutkimukseen voitiin ottaa mukaan potilaita, jotka olivat 16-vuotiaita tai tätä vanhempia ja joilla oli nesteresistentti septinen sokki, joksi määriteltiin vasteen puuttuminen 500 ml:aan normaalia natriumkloridiliuosta tai vasopressorien tai pienten noradrenaliiniannosten tarve. Potilaiden oli täytynyt saada ≥ 5 mikrog/min noradrenaliinia tai vastaavaa vähintään kuuden perättäisen tunnin ajan edeltävien 24 tunnin aikana ja vähintään 5 mikrog/min satunnaistamista edeltäneen tunnin aikana tai noradrenaliinia vastaavaa > 15 mikrog/h kolmen peräkkäisen tunnin ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema mistä tahansa syystä, ja arviointi tehtiin 28 päivän kuluttua tutkimuslääkkeen käytön aloittamisesta. Vasopressiinia (35,4 %) ja noradrenaliinia (39,3 %) saaneiden ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa (95 %:n luottamusväli -2,9 % – +10,7 %; $p = 0,26$). Myöskään kuolleisuusasteessa ei ollut merkitsevää eroa 90 päivän kohdalla (vastaavasti 43,9 % ja 49,6 %; $p = 0,11$).

Äskettäisessä kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa tutkimuksessa (VANISH) verrattiin noradrenaliinia varhaiseen argipressiinihoitoon (enintään 0,06 U/min). Kuolleisuus argipressiiniiryhmässä oli 30,9 % ja noradrenaliiniiryhmässä 27,5 %. Yksi tai useampia vakavia haittavaikutuksia havaittiin 10,7 %:lla argipressiinia saaneista potilaista ja 8,3 %:lla noradrenaliinia saaneista potilaista. Munuaisten korvaushoitoa tarvittiin merkittävästi vähemmän argipressiiniiryhmässä kuin noradrenaliiniiryhmässä (25,4 % vs. 35,3 %).

Vaikutukset QT- ja QTc-aikaan

Kokeellisten suurten vasopressiiniannosten osoitettiin aiheuttavan eläimille kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Tarkoitettulla annostusalueella ja annostelutavalla (pitkäaikainen infuusio) QT- ja QTc-ajan pidentymistä ei ole kuvattu. Yksittäistapauksina on kuvattu kääntyvien kärkien (torsades de pointes) takykardiaa potilailla, jotka saivat vasopressiinia ruokatorven suonikohjuvuotojen hoitoon yli 10 kertaa suositeltua suurempina annoksina, mutta vasopressiinin mahdollisesta kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavasta potentiaalista ei voi tehdä lopullisia johtopäätöksiä.

Pediatriset potilaat

Kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (Choong et al, 2009), jossa oli mukana 69 pediatrista potilaista, joilla oli vasodilatorinen sokki (ikä 4–14 vuotta, 54:llä septinen sokki), 35 potilasta sai vasopressiinia (aloitusannos 0,0005 U/kg/min titrattiin annokseen 0,002 U/kg/min) ja 34 sai lumelääkettä. Primaarissa tehon parametrissa ei ollut eroa vasopressiinin ja lumelääkkeen välillä (hemodynamiikan stabiiliusaika ilman vasoaktiivisia lääkkeitä 49,7 tuntia vasopressiiniiryhmässä ja 47,1 tuntia lumelääkeryhmässä) ja toissijaisessa tehon parametrissa, kuten hengityskoneettomat päivät jne., 10 potilasta (30,3 %) kuoli vasopressiiniiryhmässä ja 5 (15,6 %) lumelääkeryhmässä. On epäselvää, missä määrin tämä tulos liittyy lähtötilanteen eroihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutettiin 30 minuutin jatkuvan infuusion jälkeen annoksilla 10–350 mikrog/kg/min (eli 0,007–0,0245 IU/min), joka vastaa alle kymmenen minuutin puoliintumisaikaa. Tällä annosalueella altistus plasmassa oli lähellä annoslineaarisuutta.

Vasopressiinin metabolia oli osoitettavissa ihmisen maksa- ja munuaishomogenaateissa. Noin 5 % ihon alle annetusta argipressiiniannoksesta on erittynyt muuttumattomana virtsaan neljä tuntia sen antamisen jälkeen.

Farmakokinetiikan tutkimiseksi maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia.

Iän, sukupuolen ja rodun vaikutuksesta farmakokineettisiin vaikutuksiin ei ole tietoja. Pediatriasta potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinistä turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, lisääntymistoksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia järjestelmällisiä tutkimustuloksia ei ole saatavilla. Argipressiinin käytön kliiniset kokemukset eivät osoita erityistä riskiä ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi, väkevä etikkahappo pH:n säätöön, injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta.

Avaamisen jälkeen laimenna ja käytä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaat lasiampullit (tyyppi I, ampullin kapeassa kohdassa katkaisurengas), joissa 2 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Pakkauskoot: 5 ja 10 ampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Empressin-konsentraattia ei saa antaa laimentamatta.

Liuos on tarkistettava ennen käyttöä näkyvien hiukkasten ja värjäytymisen varalta. Vain kirkkaita ja värittömiä liuoksia tulee käyttää.

Valmista infuusioneste laimentamalla 2 ml konsentraattia 48 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta (vastaa 0,8 IU:ta argipressiiniä ml:aa kohti). Laimentamisen jälkeen kokonaistilavuuden tulee olla 50 ml.

Kertakäyttöampullit. Hävitä jäljelle jäävä liuos. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
3002 Purkersdorf
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34553

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. heinäkuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Empressin 40 IE/2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ampull med 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller argipressinacetat motsvarande 40 IE argipressin (motsvarar 133 mikrogram).

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller argipressinacetat motsvarande 20 IE argipressin (motsvarar 66,5 mikrogram).

Hjälpämnen med känd effekt: Varje ml innehåller mindre än 23 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning. Lösningen är klar, färglös och fri från synliga partiklar och har ett pH-värde på mellan 2,5 och 4,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Empressin är avsett för behandling av katekolaminrefraktär hypotoni i samband med septisk chock hos patienter över 18 år. Katekolaminrefraktär hypotoni föreligger om medelartärtrycket inte kan stabiliseras till målvärdet trots tillräcklig volymsubstitution och användning av katekolaminer (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Behandling med argipressin till patienter med katekolaminrefraktär hypotoni ska helst påbörjas inom de första sex timmarna efter septisk chock, eller inom 3 timmar efter debuten om patienten står på höga doser katekolaminer (se avsnitt 5.1). Argipressin ska administreras som kontinuerlig intravenös infusion av 0,01 IE per minut, givet med en infusionspump/sprutpump. Beroende på den kliniska responsen kan dosen ökas var 15–20 minut upp till 0,03 IE per minut. För patienter under intensivvård är det normala målvärdet för blodtryck 65–75 mmHg. Argipressin ska endast användas som tillägg till konventionell vasopressorbehandling med katekolaminer. Doser över 0,03 IE per minut ska endast administreras som akut behandling, eftersom det kan orsaka tarm- och hudnekros samt öka risken för hjärtstopp (se avsnitt 4.4). Behandlingstiden ska anpassas efter den individuella kliniska bilden, men ska helst vara minst 48 timmar. Behandling med argipressin får inte avbrytas plötsligt utan ska trappas ned med hänsyn tagen till det kliniska sjukdomsförloppet. Den totala varaktigheten för behandlingen med argipressin avgörs av behandlande läkare.

Dosering

Infusionshastighet efter rekommenderade doser:

Dos: Empressin/min	Dos: Empressin/timme	Infusionshastighet
0,01 IE	0,6 IE	0,75 ml/timme
0,02 IE	1,2 IE	1,50 ml/timme
0,03 IE	1,8 IE	2,25 ml/timme

Pediatriisk population

Argipressin har använts för behandling av vasodilatorisk chock hos barn och spädbarn vid intensivvård och under operation. Eftersom argipressin i jämförelse med standardbehandling inte resulterade i förbättrad överlevnad samtidigt som biverkningsfrekvensen ökade, rekommenderas inte användning till barn och spädbarn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Denna produkt ska inte användas omväxlande med andra läkemedel som innehåller argipressin vars styrka uttrycks i andra enheter (till exempel pressorenheter PU.).

Argipressin får inte administreras som bolus för behandling av katekolaminrefraktär chock.

Argipressin får endast administreras under noggrann och kontinuerlig övervakning av hemodynamiska och organspecifika parametrar.

Behandlingen med argipressin ska endast inledas om det inte går att bibehålla tillräckligt högt perfusionsstryck trots adekvat volymsubstitution och användning av katekolaminerga vasopressorer.

Argipressin ska användas med särskild försiktighet till patienter med hjärt- eller kärlsjukdomar. Användning av höga argipressindoser på andra indikationer har rapporterats orsaka myokard- och tarmischemi, hjärt- och tarminfarkt samt nedsatt perfusion av extremiteterna.

Argipressin kan i sällsynta fall orsaka vattenintoxikation. Tidiga tecken som sömnhet, håglöshet och huvudvärk ska uppmärksammas i tid för att förhindra dödlig koma och kramper.

Argipressin ska användas med försiktighet vid epilepsi, migrän, astma, hjärtsvikt eller något tillstånd där en snabb ökning av extracellulär vätska kan utgöra en risk för ett redan överbelastat system. Ett positivt nytta-riskförhållande har inte påvisats i den pediatriiska populationen. Användning av argipressin på denna indikation till barn och nyfödda rekommenderas inte (se avsnitt 5.1).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av karbamazepin, klorpropamid, klofibrat, karbamid, fludrokortison eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan förstärka den antidiuretiska effekten av argipressin.

Samtidig användning av demekloxyklin, noradrenalin, litium, heparin eller alkohol kan minska den antidiuretiska effekten av argipressin.

Furosemid ökar osmolär clearance och minskar urinclearance av vasopressin. Eftersom plasmakoncentrationerna av vasopressin förblir oförändrade har denna interaktion liten klinisk betydelse.

Ganglionblockerande medel kan orsaka en betydande ökning av känsligheten för pressoreffekten från argipressin.

Tolvaptan och argipressin kan båda minska deras individuella diuretiska eller antidiuretiska effekter. Blodtryckshöjande läkemedel kan förstärka den blodtryckshöjning som induceras av argipressin.

Blodtryckssänkande läkemedel kan minska den blodtryckshöjning som induceras av argipressin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med argipressin. I reproduktionstoxicitetsstudier med besläktade substanser observerades aborter och missbildningar. Argipressin kan orsaka livmoderkontraktioner och ökat intrauterint tryck under graviditeten och kan minska uterinperfusion. Argipressin ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om argipressin passerar över till bröstmjölk och påverkar barnet. Argipressin ska ges med försiktighet till ammande patienter.

Fertilitet

Inga data tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts för att utvärdera påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna som anges nedan, som anses vara möjligen eller sannolikt relaterade till administrering av argipressin, rapporterades hos 1 588 patienter som led av hypotoni efter septisk chock, varav 909 patienter har deltagit i kontrollerade kliniska prövningar.

De vanligaste allvarliga biverkningarna (incidens under 10 %) var: livshotande arytm, mesenterisk ischemi, digital ischemi och akut myokardischemi.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som kan uppstå under behandling med Empressin sammanfattas nedan och presenteras efter organklass och frekvenskategori.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA-organklass (SOC)	Biverkningsfrekvens
Metabolism och nutrition	<u>Mindre vanliga</u> : hyponatremi <u>Ingen känd frekvens</u> : vattenintoxikation, diabetes insipidus efter behandlingsavbrott
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mindre vanliga</u> : tremor, yrsel, huvudvärk
Hjärtat	<u>Vanliga</u> : arytm, angina pectoris, myokardischemi <u>Mindre vanliga</u> : sänkt hjärtminutvolym, livshotande arytm, hjärtstopp
Blodkärl	<u>Vanliga</u> : perifer vasokonstriktion, nekros, perioral blekhet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mindre vanliga</u> : bronksammandragning
Magtarmkanalen	<u>Vanliga</u> : magkramper, intestinal ischemi

	<u>Mindre vanliga</u> : illamående, kräkningar, flatulens, tarmnekros
Hud- och subkutan vävnad	<u>Vanliga</u> : hudnekros, digital ischemi** <u>Mindre vanliga</u> : svettning, urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Sällsynta</u> : anafylaxi (hjärtstopp och/eller chock) har observerats strax efter injektion av argipressin
Undersökningar	<u>Mindre vanliga</u> : i två kliniska prövningar uppvisade vissa patienter med vasodilatorisk chock ökade plasmanivåer av bilirubin och transaminas och minskat trombocytantal under behandling med argipressin

** Digital ischemi kan kräva kirurgiskt ingrepp hos enstaka patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Om vattenintoxikation inträffar får inga vätskor ges och argipressinbehandlingen kan tillfälligt avbrytas tills polyuri uppstår. I svåra fall kan en osmotisk diures utföras med användning av mannitol, hyperton dextros, urea med eller utan furosemid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vasopressin och analoger, ATC-kod: H01BA01

Verkningsmekanism

Argipressin (argininvasopressin) är ett endogent hormon med osmoregulatoriska, vasopressoriska och hemostatiska effekter samt effekter på det centrala nervsystemet. Perifera effekter av argininvasopressin medieras av olika vasopressinreceptorer, nämligen V1a-, V1b- och V2-vasopressinreceptorer. V1-receptorer har hittats i arteriella blodkärl och inducerar vasokonstriktion genom en ökning av joniserat kalcium i cytoplasma via fosfatidyl-inositol-bisfosfonatkaskaden, som är den mest framträdande effekten av argipressin.

Under vasopressininfusionen kan en linjär blodtrycksrespons ses hos patienter i vasodilatorisk chock (septisk, vasoplegisk och SIRS = plötsligt inflammatoriskt reponssyndrom). Specifikt kunde en signifikant korrelation mellan baslinjekorrigerade MAP-förändringar och vasopressindosen påvisas. Ett jämförbart signifikant linjärt förhållande kunde påvisas mellan vasopressindoser och ökad perifer resistens liksom ett minskat behov av noradrenalin.

En minskning av hjärtfrekvensen har observerats hos patienter med septisk chock medan vasopressin sattes in och katekolaminer minskades parallellt. I en studie med försökspersoner där man undersökte effekten av vasopressininfusion efter lisinopril minskade hjärtfrekvensen från 67 +/- 6,5 till 62 +/- 4,5 slag/min ($p < 0,05$). En minskning av hjärtfrekvens och hjärtindex (CI) kan endast förväntas i ett dosintervall på 0,1 IE/min och högre.

Klinisk effekt

Det kliniska beviset på effekten av argipressin vid indikationen katekolaminrefraktär hypotoni i samband med septisk chock baseras på analys av flera kliniska prövningar och publikationer. Hittills har totalt 1 588 patienter med septisk chock, som har behandlats med vasopressin under kontrollerade förhållanden, inkluderats i denna analys.

Den största undersökningen av vasopressin vid septisk chock var en multicenter, randomiserad, dubbelblind (VASST-studie), där totalt 778 patienter med septisk chock randomiserades till att få antingen vasopressin i låg dos (0,01 till 0,03 IE/min) eller noradrenalin (5 till 15 mikrog/min) som tillägg till andra kända vasopressorer. Patienter som var 16 år eller äldre och hade septisk chock som var resistent mot vätsketillförsel, definierat som avsaknad av respons på 500 ml normal koksaltlösning, eller behövde vasopressorer eller låg dos av noradrenalin, övervägdes för inskrivning. Patienterna måste ha fått ≥ 5 mikrog/min noradrenalin eller motsvarande under minst sex timmar i följd under de föregående 24 timmarna och ha fått minst 5 mikrog/min inom den senaste timmen före randomisering eller noradrenalinekvivalent > 15 mikrog/h i tre på varandra följande timmar. Primärt effektmått var dödsfall oavsett orsak och bedömdes 28 dagar efter att studieläkemedlet sattes in. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan vasopressin (35,4 %) och noradrenalin (39,3 %) (95 % konfidensintervall -2,9 % till +10,7 %, $p = 0,26$). Likaså fanns det ingen signifikant skillnad i dödligheten vid 90 dagar (43,9 % respektive 49,6 %, $p = 0,11$).

I en nyligen genomförd dubbelblind randomiserad studie (VANISH) som jämförde noradrenalin med tidigt argipressin (upp till 0,06 E/min) var dödligheten i argipressingruppen 30,9 % och i noradrenalingruppen 27,5 %. En eller flera allvarliga biverkningar observerades hos 10,7 % av patienterna som fick argipressin och 8,3 % av patienterna som fick noradrenalin. Signifikant mindre njurersättningsterapi var nödvändig i argipressingruppen jämfört med i noradrenalingruppen (25,4 % mot 35,3 %).

Effekter på QT och QTc

Experimentellt höga doser vasopressin visades inducera ventrikulära arytmier hos djur. I det avsedda dosområdet och administreringsform (långvarig infusion) beskrivs inte förlängning av QT och QTc. Enstaka fall av torsades de pointes-takykardier hos patienter som fick vasopressin för behandling av blödande esofagusvaricer med doser över 10 gånger den rekommenderade nivån har beskrivits, men inga slutliga slutsatser om den torsadogena potentialen är möjliga.

Pediatrik population

I en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie (Choong et al, 2009) som inkluderade 69 barn med vasodilatorisk chock (åldersintervall 4–14 år, 54 med septisk chock) fick 35 patienter vasopressin (startdos på 0,0005 E/kg/min upptitrerad till 0,002 E/kg/min) och 34 fick placebo. Det fanns ingen skillnad mellan vasopressin och placebo för den primära effektparametern (tid med vasoaktivfri hemodynamisk stabilitet, 49,7 timmar i vasopressingruppen och 47,1 timmar i placebogruppern) och i sekundära effektparametrar såsom ventilatorfria dagar, osv. 10 patienter (30,3 %) avled i vasopressingruppen, och 5 (15,6 %) i placebogruppern. Det är oklart i vilken grad detta resultat var relaterat till variationer i baslinjen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Stabila plasmanivåer uppnåddes efter 30 min kontinuerlig infusion av doser mellan 10 och 350 mikroE/kg/min (d.v.s. 0,007–0,0245 IE/min), vilket motsvarar en halveringstid på mindre än 10 minuter. Plasmaexponeringen var nära doslinjär i detta dosintervall. Vasopressinmetabolism kunde påvisas hos mänskliga lever- och njurhomonat. Cirka 5 % av en subkutan dos av argipressin utsöndras oförändrad i urinen fyra timmar efter applicering.

Inga specifika studier genomfördes för att undersöka farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Det finns ingen information om hur ålder, kön och ras inverkar på farmakokinetiska effekter. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för den pediatrika populationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systematiska forskningsresultat om preklinisk säkerhet, toxicitet vid upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, genotoxicitet och karcinogen potential är inte tillgängliga. De kliniska erfarenheterna av användning av argipressin visar inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, koncentrerad ättiksyra för pH-justering, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

36 månader.

Efter öppnandet ska läkemedlet spädas och användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara glasampuller (typ I, med bruten ring på ampullens smala del) med 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar: 5 och 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Empressinkoncentrat får inte administreras utan spädning.

Lösningen ska kontrolleras med avseende på synliga partiklar och missfärgning före användning. Endast klara och färglösa lösningar ska användas.

Bered en infusionslösning genom att späda 2 ml av koncentratet med 48 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (motsvarande 0,8 IE argipressin per ml). Den totala volymen efter spädning ska vara 50 ml.

Engångsampuller. Kassera eventuell kvarvarande lösning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
3002 Purkersdorf
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34553

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 4 juli 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.1.2022