

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Empesin 40 i.e./2 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena ampula z 2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje argipresinijev acetat, ki ustreza 40 i.e. argipresina (ali 133 mikrogramom).

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje argipresinijev acetat, ki ustreza 20 i.e. argipresina (ali 66,5 mikrogramom).

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Raztopina je bistra, brezbarvna, brez vidnih delcev in z vrednostjo pH med 2,5 in 4,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Empesin je indicirano za zdravljenje hipotenzije po septičnem šoku, neodzivne na kateholamine, pri bolnikih, starejših od 18 let. Na kateholamine neodzivna hipotenzija je prisotna, kadar srednjega arterijskega krvnega tlaka kljub ustreznemu nadomeščanju volumna in uporabi kateholaminov ni mogoče stabilizirati na ciljno vrednost.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Zdravljenje z argipresinom pri bolnikih s hipotenzijo, neodzivno na kateholamine je treba začeti v prvih šestih urah po nastopu septičnega šoka ali v treh urah po nastopu pri bolnikih, ki dobivajo velike odmerke kateholaminov (glejte poglavje 5.1). Argipresin je treba dajati s kontinuirano intravensko infuzijo 0,01 i.e. na minuto s perfuzorjem ali črpalko. Glede na klinični odziv je mogoče odmerek na vsakih 15–20 minut povečati do največ 0,03 i.e. na minuto. Pri bolnikih v intenzivni negi je običajni ciljni krvni tlak 65–75 mmHg. Argipresin se sme uporabljati le kot dodatek običajnemu vazopresorskemu zdravljenju s kateholamini. Odmerki nad 0,03 i.e. na minuto so dovoljeni le kot nujno zdravljenje, ker lahko povzročijo nekrozo črevesa in kože, ter povečajo tveganje za zastoj srca (glejte poglavje 4.4). Trajanje zdravljenja je treba izbrati glede na klinično sliko posameznega bolnika, vendar naj po možnosti traja najmanj 48 ur. Zdravljenja z argipresinom se ne sme nenadoma prekiniti; potrebno ga je zmanjševati v skladu s kliničnim odzivom bolnika. O celotnem trajanju zdravljenja z argipresinom presodi zdravnik.

Odmerjanje

Hitrosti infundiranja glede na priporočene odmerke:

Odmerek zdravila Empesin/min	Odmerek zdravila Empesin/uro	Hitrost infundiranja
0,01 i.e.	0,6 i.e.	0,75 ml/uro
0,02 i.e.	1,2 i.e.	1,50 ml/uro
0,03 i.e.	1,8 i.e.	2,25 ml/uro

Pediatrična populacija

Argipresin so uporabljali za zdravljenje vazodilatacijskega šoka pri otrocih in dojenčkih v enotah intenzivne nege in med operacijami. Ker argipresin v primerjavi s standardnim zdravljenjem ni izboljšal preživetja in je izkazal višje stopnje neželenih učinkov, uporaba pri otrocih in dojenčkih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tega zdravila se ne sme uporabljati medsebojno zamenljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo argipresin z drugače izraženo jakostjo (npr. v presorskih enotah [P.U. – *Pressor Units*]).

Argipresina se ne sme uporabiti v bolusu za zdravljenje šoka, neodzivnega na kateholamine.

Argipresin se sme uporabljati le ob natančnem in stalnem nadzoru hemodinamskih parametrov in za organe specifičnih laboratorijskih vrednosti.

Zdravljenje z argipresinom se sme začeti le, če kljub ustreznemu nadomeščanju volumna in uporabi kateholaminergičnih vazopresorjev ni mogoče vzdrževati zadostnega perfuzijskega tlaka.

Argipresin je treba posebej previdno uporabljati pri bolnikih s srčnimi ali žilnimi boleznimi. Poročali so, da je uporaba velikih odmerkov argipresina za druge indikacije povzročila ishemijo miokarda in črevesa, miokardni in črevesni infarkt in zmanjšanje perfuzije v okončinah.

Argipresin lahko v redkih primerih povzroči zastrupitev z vodo. Da bi preprečili terminalno komo in konvulzije, je treba pravočasno prepoznati zgodnje znake: zaspanost, brezvoljnost in glavobol.

Argipresin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epilepsijo, migreno, astmo, srčnim popuščanjem ali kakršnim koli stanjem, pri katerem je lahko hiter porast zunajcelične tekočine nevaren za že sicer preobremenjeni organizem.

Pri pediatrični populaciji pozitivno razmerje med tveganji in koristmi ni dokazano. Uporaba argipresina za to indikacijo pri otrocih in dojenčkih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba karbamazepina, klorpropamida, klofibrata, karbamida, fludrokortizona ali tricikličnih antidepresivov lahko okrepi antidiuretični učinek argipresina.

Sočasna uporaba demeklociklina, noradrenalina, litija, heparina ali alkohola lahko oslabi antidiuretični učinek argipresina.

Furosemid poveča osmolalni očistek in zmanjša ledvični očistek vazopresina. Ker koncentracije vazopresina v plazmi ostanejo nespremenjene, je klinični pomen te interakcije majhen.

Ganglijski zaviralci lahko izrazito povečajo občutljivost za presorski učinek argipresina.

Tolvaptan in argipresin lahko oba oslabita diuretične ali antidiuretične učinke.

Zdravila za zvišanje krvnega tlaka lahko okrepijo zvišanje krvnega tlaka, ki ga povzroča argipresin.

Zdravila za znižanje krvnega tlaka lahko znižajo zvišanje krvnega tlaka, ki ga povzroči argipresin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študij vpliva na razmnoževanje z argipresinom na živalih niso izvedli. V študijah škodljivega vpliva na razmnoževanje s sorodnimi snovmi so opazili splave in malformacije. Argipresin lahko med nosečnostjo

povzroči krčenje maternice in zvečan intrauterini tlak, ter zmanjša prekrvljenost maternice. Argipresina se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nedvomno potreben.

Dojenje

Ni znano, ali se argipresin izloča v materino mleko in vpliva na otroka. Pri bolnicah, ki dojijo, je treba argipresin uporabljati previdno.

Plodnost

Podatkov ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij za oceno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

O spodaj navedenih neželenih učinkih, ki veljajo za morda ali verjetno povezane z uporabo argipresina, so poročali pri 1.588 bolnikih, ki so imeli hipotenzijo po septičnem šoku; od teh jih je bilo 909 vključenih v kontrolirana klinična preskušanja. Najpogostejši resni neželeni učinki (pojavnost pod 10 %) so bili: smrtno nevarne motnje srčnega ritma, mezenterična ishemija, ishemija prstov in akutna ishemija miokarda.

Tabelarični pregled neželenih učinkov _____ Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Empesin, so povzeti spodaj ter razvrščeni po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem po MedDRA (SOC)	Pogostnost neželenih učinkov
Presnovne in prehranske motnje	<u>Občasni</u> : hiponatriemija Neznana: zastupitev z vodo, diabetes insipidus po prekinitvi zdravljenja
Bolezni živčevja	<u>Občasni</u> : tremor, vrtoglavica, glavobol
Srčne bolezni	<u>Pogosti</u> : aritmija, angina pektoris, ishemija miokarda <u>Občasni</u> : zmanjšan minutni volumen srca, smrtno nevarne motnje srčnega ritma, zastoj srca
Žilne bolezni	<u>Pogosti</u> : periferna vazokonstrikcija, nekroza, perioralna bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>Občasni</u> : bronhokonstrikcija
Bolezni prebavil	<u>Pogosti</u> : krči v trebuhu, ishemija prebavil <u>Občasni</u> : navzea, bruhanje, flatulenca, nekroza črevesja
Bolezni kože in podkožja	<u>Pogosti</u> : nekroza kože, ishemija prstov** <u>Občasni</u> : znojenje, koprivnica
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Redki</u> : kmalu po infundiranju argipresina so opazili anafilaksijo (zastoj srca in/ali šok)

Preiskave	<u>Občasni</u> : v dveh kliničnih preskušanjih so pri nekaterih bolnikih z vazodilatacijskim šokom med zdravljenjem z argipresinom opažali zvišanje bilirubina in transaminaz, ter zmanjšanje števila trombocitov v plazmi.
-----------	---

** Pri posameznih bolnikih je zaradi digitalne ishemije lahko potreben kirurški poseg.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru zastrupitve z vodo bolnik ne sme dobiti tekočin, zdravljenje z argipresinom pa je mogoče začasno prekiniti, dokler se ne pojavi poliurija. V hudih primerih je mogoče sprožiti osmotsko diurezo z uporabo manitola, hipertonične glukoze, sečnine, s furosemidom ali brez njega.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vazopresin in sorodne učinkovine. Oznaka ATC: H01BA01

Mehanizem delovanja

Argipresin (arginin-vazopresin) je endogeni hormon z osmoregulacijskim, vazopresornim in hemostatskim učinkom ter učinkom na osrednje živčevje. Periferne učinke arginin-vazopresina posredujejo različni vazopresinski receptorji, in sicer vazopresinski receptorji V1a-, V1b- in V2. Receptorji V1a se nahajajo v arterijskem žilju in njihova aktivacija povzroči vazokonstrikcijo z zvišanjem ioniziranega kalcija v citoplazmi; to dosežejo preko fosfatidil-inozitol-bifosfonatne kaskade in gre za najizrazitejši učinek argipresina.

Med infundiranjem vazopresina je pri bolnikih z vazodilatacijskim šokom (septičnim šokom, vazoplegičnim šokom in SIRS [sindrom sistemskega vnetnega odziva – *systemic inflammatory response syndrome*]) opazen linearen odziv krvnega tlaka. Specifično so dokazali značilno korelacijo med spremembami izhodiščnega korigiranega srednjega arterijskega tlaka (MAP) in odmerkom vazopresina. Dokazano je bilo primerljivo in značilno linearno razmerje med odmerki vazopresina in povečanjem perifernega upora ter tudi zmanjšanje potrebe po noradrenalinu.

Pri bolnikih s septičnim šokom so med uvedbo vazopresina in vzporednim zmanjšanjem kateholaminov opažali upočasnitev srčnega utripa. V študiji prostovoljcev, ki je proučevala učinek infuzije vazopresina po lizinoprilu, so opažali zmanjšanje srčnega utripa s 67 +/- 6,5 na 62 +/- 4,5 utripe/minuto ($p < 0,05$). Znižanje

srčne frekvence in srčnega indeksa (CI – *cardiac index*) je mogoče pričakovati pri odmerkih 0,1 i.e./min ali večjih.

Klinična učinkovitost

Klinični dokazi o učinkovitosti argipresina pri indikaciji hipotenzija po septičnem šoku, neodzivna na kateholamine, temelji na analizi več kliničnih preskušanj in objavah. V te analize je bilo doslej vključenih 1.588 bolnikov s septičnim šokom, ki so bili zdravljeni z vazopresinom v kontroliranih pogojih.

Največja raziskava vazopresina pri septičnem šoku je bilo multicentrično, randomizirano, dvojno slepo preskušanje (preskušanje VASST), v katerem so 778 bolnikov s septičnim šokom randomizirali na prejetje bodisi nizkega odmerka vazopresina (od 0,01 do 0,03 i.e./min) bodisi noradrenalina (od 5 do 15 µg/min); enega ali drugega so prejeli poleg znanih vazopresorjev. Za vključitev v preskušanje so prišli v poštev bolniki, stari 16 let ali več, s septičnim šokom, ki se ni odzval na dovajanje tekočin; to je bilo opredeljeno kot neodzivna 500 ml fiziološke raztopine ali potreba po vazopresorjih ali nizkih odmerkih noradrenalina. Bolniki so morali prejeti ≥ 5 µg/min noradrenalina ali ekvivalenta vsaj šest ur zapored v predhodnih 24 urah ter so morali prejeti vsaj 5 µg/min v zadnji uri pred randomizacijo ali pa > 15 µg/min ekvivalenta noradrenalina vsaj tri ure zapored. Primarni opazovani dogodek je bila smrt zaradi kakršnega koli vzroka; to so ocenjevali 28 dni po uvedbi raziskovanega zdravila. Značilnih razlik med skupino z vazopresinom (35,4 %) in noradrenalinom (39,3 %) ni bilo (95 % interval zaupanja -2,9 % do +10,7 %, $p = 0,26$). Podobno ni bilo značilne razlike v deležu umrljivosti po 90 dneh (43,9 % v primerjavi z 49,6 %, $p = 0,11$).

V novejši dvojno slepi študiji (VANISH), ki je primerjala noradrenalin z zgodnjim argipresinom (do 0,06 e/min), je bila umrljivost v skupini z argipresinom 30,9 % in v skupini z noradrenalinom 27,5 %. Enega ali več resnih neželenih učinkov so zabeležili pri 10,7 % bolnikov v skupini z argipresinom in pri 8,3 % bolnikov v skupini z noradrenalinom. V skupini z argipresinom je bilo potrebnega značilno manj ledvičnega nadomestnega zdravljenja kot v skupini z noradrenalinom (25,4 % v primerjavi s 35,3 %).

Učinki na QT in QTc

Eksperimentalno je bilo dokazano, da veliki odmerki vazopresina pri živalih povzročijo prekatne motnje srčnega ritma (ventrikularne aritmije). V predvidenem razponu odmerkov in obliki uporabe (kronično infundiranje) podaljšanje QT in QTc ni bilo opisano. Opisani so bili posamezni primeri tahikardij *torsade de pointes* pri bolnikih, ki so prejeli vazopresin za zdravljenje krvavitve iz varic požiralnika v odmerkih, ki so bili več kot 10-krat večji od priporočenih, vendar dokončni sklepi o torsadogenem potencialu niso mogoči.

Pediatrična populacija

V dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji (Choong et al, 2009), v katero so vključili 69 pediatričnih bolnikov z vazodilacijskim šokom (razpon starosti: od 4 do 14 let, 54 s septičnim šokom), je 35 bolnikov prejelo vazopresin (začetni odmerek 0,0005 e./kg/min s povečevanjem do 0,002 e./kg/min) in 34 placebo. Primarni parameter učinkovitosti - čas vazoaktivne proste hemodinamske stabilnosti, se med vazopresinom in placebom ni razlikoval. V skupini, ki je prejela vazopresin je znašal 49,7 ure in v skupini, ki je prejela placebo 47,1 ure. Prav tako se ni razlikoval sekundarni parameter učinkovitosti, npr. dnevi brez ventilatorja itn. V skupini z vazopresinom je umrlo 10 bolnikov (30,3 %), v skupini s placebom pa 5 bolnikov (15,6 %). Ni znano, v kolikšni meri je ta izid povezan z izhodišnimi razlikami.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila dosežena po 30-minutnem kontinuiranem infundiranju odmerkov od 10 do 350 µe./kg/min (tj. od 0,007 do 0,0245 i.e./min); to ustreza razpolovnemu času manj kot 10 minut. Plazemska izpostavljenost je bila v tem območju odmerjanja blizu linearnosti odmerku.

Biotransformacija

Presnovo vazopresina so dokazali v homogenatih človeških jeter in ledvic.

Specifičnih študij farmakokinetike pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso izvedli.

Informacij o vplivu starosti, spola in rase na farmakokinetične učinke ni. Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

Izločanje

Približno 5 % subkutanega odmerka argipresina se izloči v nespremenjeni obliki v urinu štiri ure po uporabi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rezultatov sistematičnih raziskav o predklinični varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vplivu na sposobnost razmnoževanja, genotoksičnosti in kancerogenem potencialu ni na voljo. Klinične izkušnje z uporabo argipresina ne kažejo nobenega posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid, koncentrirana očetna kislina za uravnavanje pH, voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

Ko je zdravilo enkrat odprto, ga razredčite in takoj uporabite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorne steklene ampule (steklo tipa I s prelomnim obročkom na ozkem delu ampule) z 2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Velikosti pakiranj: 5 in 10 ampul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Koncentrata zdravila Empesin se ne sme uporabiti brez razredčenja.

Raztopino je treba pred uporabo pregledati in preveriti, da ni spremenjene barve in da ne vsebuje delcev. Uporabiti smete le bistro in brezbarvno raztopino.

Raztopino za infundiranje pripravite tako, da 2 ml koncentrata razredčite z 48 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida (to ustreza 0,8 i.e. argipresina na mililiter). Celotni volumen po razredčenju mora biti 50 ml.

Ampule so le za enkratno uporabo; vso neporabljeno raztopino zavrzite. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02494/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 10. 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 12.05.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.11.2023