

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Empesin, 40 IU/2 mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułka 2 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 40 IU (133 mikrogramy) argipresyny w postaci argipresyny octanu.

1 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 IU (66,5 mikrograma) argipresyny w postaci argipresyny octanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każdy mL zawiera mniej niż 23 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór wolny od widocznych cząstek, o pH pomiędzy 2,5 a 4,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Empesin jest wskazany do leczenia niedociśnienia opornego na katecholaminę po wstrząsie septycznym u pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Niedociśnienie oporne na katecholaminę występuje, jeśli nie można wyrównać średniego ciśnienia tętniczego krwi do wartości docelowej, mimo odpowiedniej substytucji objętości i podania katecholamin (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Leczenie argipresyną u pacjentów z niedociśnieniem opornym na katecholaminy najlepiej rozpocząć w ciągu pierwszych sześciu godzin od wystąpienia wstrząsu septycznego, albo w ciągu 3 godzin od wystąpienia u pacjentów otrzymujących wysokie dawki katecholamin (patrz punkt 5.1). Argipresynę należy podawać w ciągłej infuzji dożylniej w dawce 0,01 IU na minutę za pomocą pompy infuzyjnej/mechanicznej. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększać co 15-20 minut do 0,03 IU na minutę. W przypadku pacjentów oddziału intensywnej terapii, zwykle docelowe ciśnienie krwi to 65-75 mmHg. Argipresynę należy stosować wyłącznie dodatkowo do konwencjonalnej terapii wazopresyjnej katecholaminami. Dawki powyżej 0,03 IU na minutę należy stosować wyłącznie jako leczenie ratunkowe, gdyż może to powodować martwicę jelit i skóry oraz zwiększać ryzyko zatrzymania krążenia (patrz punkt 4.4). Czas trwania leczenia należy dobrać zależnie od indywidualnego obrazu klinicznego, ale najlepiej, aby trwało co najmniej 48 godzin. Nie wolno nagle odstawić leczenia argipresyną. Należy to robić stopniowo, zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta. Łączny czas trwania leczenia argipresyną zależy od decyzji lekarza prowadzącego.

Dawkowanie

Tempo infuzji zależnie od zalecanych dawek:

Dawka leku Empesin/min	Dawka leku Empesin/godz.	Tempo infuzji
0,01 IU	0,6 IU	0,75 mL/godz.
0,02 IU	1,2 IU	1,50 mL/godz.
0,03 IU	1,8 IU	2,25 mL/godz.

Dzieci i młodzież

Argipresyna była stosowana do leczenia wstrząsu wazodylatacyjnego u dzieci i niemowląt na oddziale intensywnej terapii i podczas zabiegu chirurgicznego. Ponieważ argipresyna w porównaniu ze standardowym leczeniem nie prowadziła do poprawy przeżycia i wykazywała więcej zdarzeń niepożądanych, jej stosowanie u dzieci i niemowląt nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tego produktu nie należy stosować zamiennie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi argipresynę wyrażoną w innych jednostkach (na przykład *Pressor Units* P.U.).

Argipresyny nie należy podawać w bolusie w ramach leczenia wstrząsu opornego na katecholaminę.

Argipresynę wolno podawać wyłącznie pod ścisłą i ciągłą obserwacją parametrów hemodynamicznych i specyficznych dla narządów.

Leczenie argipresyną należy rozpocząć wyłącznie, jeśli nie można utrzymać wystarczającego ciśnienia perfuzyjnego pomimo odpowiedniej substytucji objętości i podania wazopresorów katecholaminergicznych.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania argipresyny u pacjentów z chorobami serca lub naczyń. Zgłaszano, że podanie dużych dawek argipresyny w innych wskazaniach powoduje niedokrwienie mięśnia sercowego i jelit, zawał mięśnia sercowego i jelit oraz zmniejszoną perfuzję kończyn.

Argipresyna może w rzadkich przypadkach powodować zatrucie wodne. Należy w porę rozpoznać wczesne oznaki w postaci senności, apatii i bólu głowy, aby zapobiec śpiączce terminalnej i drgawkom.

Argipresynę należy stosować z zachowaniem ostrożności przy występowaniu padaczki, migreny, astmy, niewydolności serca lub przy innym stanie, przy którym nagłe zwiększenie objętości wody pozakomórkowej może stanowić ryzyko dla już przeciążonego układu.

W populacji pediatrycznej nie wykazano pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka. Stosowanie argipresyny u dzieci i noworodków w tym wskazaniu nie jest zalecane (patrz punkt 5.1).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, co oznacza, że jest "wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z karbamazepiną, chlorpropamidem, klofibratem, karbamidem, fludrokortyzonem lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może nasilać antydiuretyczne działanie argipresyny.

Jednoczesne stosowanie z demeklocykliną, noradrenaliną, związkami litu, heparyną lub alkoholem może osłabiać antydiuretyczne działanie arginiowazopresyny.

Furosemid zwiększa klirens osmolalny i zmniejsza klirens moczowy wazopresyny. Poziomy wazopresyny w osoczu pozostają bez zmian, dlatego kliniczna istotność tej interakcji jest mała.

Leki ganglioplegiczne mogą powodować znaczący wzrost wrażliwości na działanie zwiększające ciśnienie tętnicze krwi argipresyny.

Tolwaptan i argipresyna mogą zmniejszać odpowiednio swoje indywidualne działanie moczopędne lub antydiuretyczne.

Leki zwiększające ciśnienie krwi mogą nasilać wzrost ciśnienia krwi wywołany przez argipresynę.

Leki zmniejszające ciśnienie krwi mogą obniżyć podniesione ciśnienie krwi wywołane przez argipresynę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu argipresyny na reprodukcję u zwierząt. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję z podobnymi substancjami obserwowano poronienia i wady wrodzone. Argipresyna może powodować skurcze macicy i zwiększone ciśnienie wewnątrzmaciczne podczas ciąży oraz może zmniejszać perfuzję macicy. Nie należy stosować argipresyny w czasie ciąży, o ile nie jest to wyraźnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy argipresyna przenika do mleka ludzkiego i wpływa na dziecko. Należy zachować ostrożność podczas podawania argipresyny pacjentkom karmiącym piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących oceny wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Reakcje niepożądane wymienione poniżej, uważane za możliwie lub prawdopodobnie związane z podawaniem argipresyny, zgłoszono u 1588 pacjentów z niedociśnieniem po wstrząsie septycznym, z czego 909 pacjentów włączono do kontrolowanych badań klinicznych.

Najczęstsze poważne reakcje niepożądane (częstość występowania poniżej 10%) to: arytmia zagrażająca życiu, niedokrwienie krezki jelita, niedokrwienie palców i ostre niedokrwienie mięśnia sercowego.

Tabelaryczny wykaz reakcji niepożądanych

Reakcje niepożądane, jakie mogą wystąpić podczas leczenia produktem Empesin podsumowano poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości.

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania reakcji niepożądanej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Niezbyt często</u> : hiponatremia Nieznana: zatrucie wodne, moczówka prosta po odstawieniu
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Niezbyt często</u> : drżenie, zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia serca	<u>Często</u> : arytmia, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego <u>Niezbyt często</u> : zmniejszony rzut serca, arytmia zagrażająca życiu, zatrzymanie krążenia
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> : zwężenie naczyń obwodowych, martwica, błądność okołoustna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często</u> : skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> : skurcze brzucha, niedokrwienie jelit <u>Niezbyt często</u> : nudności, wymioty, wzdęcia, martwica jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> : martwica skóry, niedokrwienie palców** <u>Niezbyt często</u> : potliwość, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Rzadko</u> : anafilaksja (zatrzymanie krążenia i (lub) wstrząs), obserwowana niedługo po wstrzyknięciu argipresyny
Badania diagnostyczne	<u>Niezbyt często</u> : w dwóch badaniach klinicznych niektórzy pacjenci ze wstrząsem wazodylatacyjnym wykazywali zwiększony poziom bilirubiny i transaminazy w osoczu i zmniejszoną liczbę płytek krwi podczas leczenia argipresyną.

**Niedokrwienie palców może wymagać interwencji chirurgicznej u pojedynczych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jeśli wystąpi zatrucie wodne, nie należy podawać żadnych płynów, zaś leczenie argipresyną można tymczasowo przerwać do momentu wystąpienia wielomoczu. W ciężkich przypadkach można przeprowadzić diurezę osmotyczną przy użyciu mannitolu, hipertonicznego roztworu glukozy, mocznika z furosemidem lub bez.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wazopresyna i jej analogi, kod ATC: H01BA01

Mechanizm działania

Argipresyna (argininowazopresyna) to hormon endogenny o działaniu osmoregulacyjnym, obkurczającym naczynia krwionośne, hemostatycznym i wpływającym na ośrodkowy układ nerwowy. W obwodowym działaniu argipresyny pośredniczą różne receptory wazopresyny, a dokładnie receptory V1a, V1b i V2. Receptory V1 występujące w tętniczych naczyniach krwionośnych wywołują zwężenie naczyń na skutek wzrostu poziomu cytoplazmatycznego wapnia zjonizowanego poprzez kaskadę fosfatydylo-inozytolo-bisfosfonianu, co jest najbardziej znaczącym działaniem argipresyny.

Podczas infuzji wazopresyny można zauważyć liniową odpowiedź ciśnienia krwi u pacjentów ze wstrząsem wazodylatacyjnym (septyczny, wazoplegiczny i SIRS = zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej). Konkretnie istotną zależność wykazano pomiędzy skorygowanymi wartościami początkowymi MAP a dawką wazopresyny. Wykazano porównywalną istotną zależność liniową między dawkami wazopresyny a wzrostem oporu obwodowego, a także spadkiem zapotrzebowania na noradrenalinę.

Gdy równolegle inicjowano leczenie wazopresyną i ograniczano leczenie katecholaminami, u pacjentów ze wstrząsem septycznym obserwowano zmniejszenie częstości akcji serca. W badaniu z udziałem ochotników

prowadzonym w celu oceny wpływu infuzji wazopresyny po lizynoprylu częstość akcji serca spadła z 67 +/- 6,5 do 62 +/- 4,5 uderzeń/min ($P < 0,05$). Zmniejszenia częstości akcji serca i wskaźnika sercowego (CI) można się spodziewać tylko w zakresie dawek 0,1 IU/min i większych.

Skuteczność kliniczna

Dowody kliniczne skuteczności argipresyny we wskazaniu leczenia niedociśnienia po wstrząsie septycznym opornym na katecholaminę oparte są na analizie kilku badań klinicznych i publikacji. W analizie tej ujęto łącznie 1588 pacjentów ze wstrząsem septycznym leczonych wazopresyną w warunkach kontrolowanych.

Największym badaniem nad wazopresyną stosowaną w przypadku wstrząsu septycznego było wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie (badanie VASST), w którym łącznie 778 pacjentów ze wstrząsem septycznym zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej wazopresynę w małej dawce (0,01 do 0,03 IU/min) albo noradrenalinę (5 do 15 $\mu\text{g}/\text{min}$) oprócz wazopresorów podawanych metodą otwartą. Podczas rekrutacji pod uwagę byli brani pacjenci w wieku co najmniej 16 lat ze wstrząsem septycznym opornym na płyny, zdefiniowanym jako brak odpowiedzi na 500 ml roztworu fizjologicznego soli lub konieczność podania wazopresorów albo noradrenaliny w małej dawce. Pacjenci musieli otrzymywać $\geq 5 \mu\text{g}/\text{min}$ noradrenaliny lub odpowiednika przez co najmniej 6 kolejnych godzin w czasie poprzedzających 24 godzin oraz co najmniej 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ w ciągu ostatniej godziny przed randomizacją albo odpowiednik noradrenaliny $> 15 \mu\text{g}/\text{h}$ przez trzy kolejne godziny. Głównym punktem końcowym był zgon z dowolnej przyczyny oceniany 28 dni po wdrożeniu leku badanego. Nie było znaczącej różnicy pomiędzy grupą wazopresyny (35,4%) a noradrenaliny (39,3%) (95% przedział ufności -2,9% do +10,7%; $p=0,26$). Podobnie nie było istotnej różnicy we wskaźniku śmiertelności po 90 dniach (odpowiednio 43,9% i 49,6%; $p=0,11$).

W niedawnym podwójnie zaślepionym badaniu randomizowanym (VANISH) porównującym noradrenalinę z wczesną argipresyną (do 0,06 U/min), śmiertelność w grupie argipresyny wynosiła 30,9%, zaś w grupie noradrenaliny 27,5%. Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane zaobserwowano u 10,7% pacjentów z grupy leczonej argipresyną i u 8,3% pacjentów z grupy leczonej noradrenaliną. Liczba przypadków wymagających leczenia nerkozastępczego była znacznie mniejsza w grupie argipresyny niż w grupie noradrenaliny (25,4% w porównaniu z 35,3%).

Wpływ na odstęp QT i QTc

Eksperymentalnie wysokie dawki wazopresyny powodowały arytmie komorowe u zwierząt. W planowanym zakresie dawek i formach podania (infuzja przewlekła) nie opisywano przypadków wydłużenia odstępu QT i Tc. Opisano pojedyncze przypadki tachykardii typu *torsade de pointes* u pacjentów otrzymujących wazopresynę w leczeniu krwawień z żyłaków przełyku w dawkach przekraczających 10-krotność zalecanego poziomu, ale nie są możliwe ostateczne wnioski dotyczące potencjału torsadogennego.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo (Choong et al, 2009) obejmującym 69 pacjentów w wieku dziecięcym ze wstrząsem wazodylatacyjnym (przedział wieku 4-14 lat, 54 ze wstrząsem septycznym), 35 pacjentów otrzymywało wazopresynę (dawka początkowa 0,0005 U/kg/min zwiększona do 0,002 U/kg/min), a 34 otrzymywało placebo. Nie było różnicy pomiędzy wazopresyną a placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego kryterium oceny skuteczności (czas do stabilności hemodynamicznej wolnej od związków wazoaktywnych, 49,7 godzin w grupie wazopresyny i 47,1 w grupie placebo) i w odniesieniu do drugorzędowego kryterium oceny skuteczności w postaci dni bez użycia respiratora itd. W grupie wazopresyny zmarło 10 pacjentów (30,3%), zaś w grupie placebo 5 (15,6%). Nie jest jasne, w jakim stopniu ten wynik był związany z różnicami początkowymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskano po 30 minutach infuzji ciągłej dawek pomiędzy 10 a 350 $\mu\text{U}/\text{kg}/\text{min}$ (tzn. 0,007-0,0245 IU/min), co odpowiada okresowi półtrwania poniżej 10 minut. Ekspozycja w osoczu była zbliżona do liniowości dawki w tym zakresie dawek.

Metabolizm wazopresyny wykazano w homogenatach ludzkiej wątroby i nerki. Około 5% dawki podskórnej argipresyny jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem cztery godziny od podania.

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Brak informacji na temat wpływu wieku, płci i rasy na działanie farmakokinetyczne. Brak dostępnych danych PK dla populacji pediatrycznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dostępnych wyników badań systematycznych dotyczących bezpieczeństwa nieklinicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję, genotoksyczności i rakotwórczości. Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem argipresyny nie wykazuje szczególnego ryzyka dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Po otwarciu rozcieńczyć i natychmiast zużyć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I z obwódką, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 5 i 10 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Koncentratu Empesin nie wolno podawać bez rozcieńczenia.

Przed użyciem należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera widocznych cząsteczek i czy nie jest zabarwiony. Należy stosować jedynie klarowny i bezbarwny roztwór.

Przygotować roztwór do infuzji poprzez rozcieńczenie 2 mL koncentratu w 48 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) (co odpowiada 0,8 IU argininowazpresyny na mL). Łączna objętość po rozcieńczeniu powinna wynosić 50 mL.

Ampułki do użytku jednorazowego, wyrzucić pozostałą ilość roztworu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**