

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Empressin 20 IU/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lijek ima koncentraciju od 20 IU argipresina (što odgovara 66,5 mikrograma argipresin acetata) po ml (20 IU/ml).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica, pH vrijednosti između 2,5 i 4,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Empressin je indiciran za liječenje hipotenzije refraktorne na primjenu katekolamina nakon septičkog šoka u bolesnika starijih od 18 godina. Hipotenzija refraktorna na primjenu katekolamina prisutna je ako se srednji arterijski krvni tlak ne može stabilizirati do ciljane vrijednosti unatoč odgovarajućoj nadoknadi volumena i primjeni katekolamina (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Način primjene

Terapiju argipresinom u bolesnika s hipotenzijom refraktornom na primjenu katekolamina poželjno je započeti u prvih šest sati od pojave septičkog šoka ili unutar 3 sata od njegove pojave u bolesnika na visokim dozama katekolamina (vidjeti dio 5.1). Argipresin se mora primjenjivati u obliku kontinuirane intravenske infuzije od 0,01 IU u minuti pomoću perfuzora (infuzijske pumpe sa štrcaljkom). Ovisno o kliničkom odgovoru, doza se može povisiti svakih 15 – 20 minuta do 0,03 IU u minuti. Za bolesnike u jedinici intenzivne skrbi normalan ciljani krvni tlak je 65 – 75 mmHg. Argipresin se smije koristiti isključivo uz konvencionalnu vazopresornu terapiju katekolaminima. Doze više od 0,03 IU u minuti smiju se primijeniti samo kao hitno liječenje, jer mogu uzrokovati nekrozu crijeva i kože te povećati rizik od srčanog zastoja (vidjeti dio 4.4). Trajanje liječenja mora se odrediti prema pojedinačnoj kliničkoj slici, ali je poželjno da ne bude kraće od 48 sati. Liječenje argipresinom ne smije se naglo prekinuti, ali ga treba smanjivati u skladu s kliničkim tijekom u bolesnika. O cjelokupnom trajanju liječenja argipresinom treba odlučiti nadležni liječnik.

Doziranje

Brzina infuzije prema preporučenim dozama:

Doza lijeka Empressin/min	Doza lijeka Empressin/sat	Brzina infuzije
0,01 IU	0,6 IU	0,75 ml/sat
0,02 IU	1,2 IU	1,50 ml/sat
0,03 IU	1,8 IU	2,25 ml/sat

Pedijatrijska populacija

Argipresin je korišten za liječenje vazodilatacijskog (distribucijskog) šoka u djece i novorođenčadi u jedinicama intenzivne skrbi i tijekom operacije. Budući da primjena argipresina u usporedbi sa standardnim liječenjem nije rezultirala poboljšanjem preživljavanja te da je pokazala veće stope štetnih događaja, ne preporuča se uporaba u djece i novorođenčadi.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ovaj lijek se ne smije koristiti naizmjenično s drugim lijekovima koji sadrže argipresin kod kojih se jačina izražava na različiti način (primjerice, u jedinicama presora, *engl. Pressor Units, P.U.*).

Argipresin se ne smije davati kao bolus za terapiju šoka refraktornog na primjenu katekolamina.

Argipresin se smije primjenjivati samo uz pažljivo i kontinuirano praćenje hemodinamičkih parametara i parametara specifičnih za organe.

Terapiju argipresinom treba započeti samo ako se ne može održati dovoljan perfuzijski tlak unatoč odgovarajućoj nadoknadi volumena i primjeni katekolaminergičkih vazopresora.

Argipresin treba koristiti s posebnom pažnjom u bolesnika sa srčanim ili krvožilnim bolestima. Primjena visokih doza argipresina za ostale indikacije pokazala je da uzrokuje ishemiju miokarda i crijeva, srčani udar i infarkt crijeva te smanjenu perfuziju (prokrvljenost) ekstremiteta.

Argipresin može u rijetkim slučajevima izazvati intoksikaciju vodom. Rani znakovi omamljenosti, bezvoljnosti i glavobolje moraju se pravodobno prepoznati kako bi se spriječili završni stadij kome i konvulzije.

Argipresin se mora primjenjivati s oprezom kod epilepsije, migrene, astme, zatajenja srca ili bilo kojeg stanja u kojem brzo povećanje izvanstanične (ekstracelularne) tekućine može izazvati opasnost za već preopterećeni sustav.

U pedijatrijskoj populaciji nije pokazan pozitivan omjer koristi i rizika lijeka. Ne preporuča se uporaba argipresina u ovoj indikaciji u djece i novorođenčadi (vidjeti dio 5.1).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena karbamazepina, klorpropamida, klofibrata, karbamida, fludrokortizona ili tricikličkih antidepresiva može pojačati antidiuretički učinak argipresina.

Istodobna primjena demeklociklina, noradrenalina, litija, heparina ili alkohola može oslabiti antidiuretički učinak argipresina.

Furosemid povišuje osmolalni klirens i snižava bubrežni klirens vazopresina. Budući da razine vazopresina u plazmi ostaju nepromijenjene, klinička važnost ove interakcije je mala.

Blokatori ganglija (ganglioplegici, ganglioblokatori, sinapsolitici) mogu izazvati značajno povećanje osjetljivosti na presorski učinak argipresina.

Tolvaptan i argipresin mogu smanjiti svoje individualne diuretičke ili antidiuretičke učinke. Lijekovi za povišenje krvnog tlaka mogu pojačati povišenje krvnog tlaka induciranog argipresinom.

Lijekovi za sniženje krvnog tlaka mogu oslabiti povišenje krvnog tlaka induciranog argipresinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena reproduktivna ispitivanja na životinjama s argipresinom. U ispitivanjima reproduktivne toksikosti sa srodnim tvarima uočeni su pobačaji i malformacije. Argipresin može uzrokovati kontrakcije maternice i povećati intrauterini tlak tijekom trudnoće te može smanjiti perfuziju (prokrvljenost) maternice. Argipresin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je izričito nužno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se argipresin u majčino mlijeko i utječe li na dijete. Argipresin se mora primjenjivati s oprezom u dojlja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja za procjenu utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Dolje navedene nuspojave, za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s primjenom argipresina, bile su prijavljene u 1588 bolesnika koji pate od hipotenzije poslije septičkog šoka od kojih je 909 bilo uključeno u kontrolirana klinička ispitivanja.

Najčešće ozbiljne nuspojave (učestalost ispod 10 %) bile su: životno ugrožavajuća aritmija, mezenterična ishemija, digitalna ishemija i akutna ishemija miokarda.

Tablični popis nuspojava

Dolje navedene nuspojave koje se mogu pojaviti tijekom liječenja Empressinom prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti.

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\,000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Učestalost nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Manje često</u> : hiponatremija <u>Nepoznato</u> : intoksikacija vodom, dijabetes insipidus nakon prekida primjene lijeka
Poremećaji živčanog sustava	<u>Manje često</u> : tremor, vrtoglavica, glavobolja
Srčani poremećaji	<u>Često</u> : aritmija, angina pectoris, ishemija miokarda <u>Manje često</u> : smanjeni minutni volumen srca, životno ugrožavajuća aritmija, srčani zastoj

Krvožilni poremećaji	<u>Često</u> : periferna vazokonstrikcija, nekroza, perioralno bljedilo
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<u>Manje često</u> : bronhokonstrikcija (suženje bronhija)
Poremećaji probavnog sustava	<u>Često</u> : grčevi u abdomenu, ishemija crijeva <u>Manje često</u> : mučnina, povraćanje, flatulencija (vjetрови), nekroza crijeva
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Često</u> : nekroza kože, digitalna ishemija* <u>Manje često</u> : znojenje, urtikarija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Rijetko</u> : anafilaksija (srčani zastoj i/ili šok) primijećena je neposredno nakon injekcije argipresina
Pretrage	<u>Manje često</u> : u dva klinička ispitivanja neki bolesnici s vazodilatacijskim (distribucijskim) šokom pokazali su povišene razine bilirubina i transaminaze u plazmi i smanjeni broj trombocita tijekom terapije argipresinom

* Digitalna ishemija može zahtijevati kiruršku intervenciju u pojedinim bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ako dođe do intoksikacije vodom, ne smiju se davati tekućine, a terapija argipresinom mora se privremeno prekinuti sve dok se ne pojavi poliurija. U teškim slučajevima, osmotska diureza može se izazvati uporabom manitola, hipertonične otopine dekstroze, uree s furosemidom ili bez njega.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Vazopresin i analozi, ATK oznaka: H01BA01

Mehanizam djelovanja

Argipresin (arginin-vazopresin) je endogeni hormon s osmoregulacijskim, vazopresorskim i hemostatskim učinkom te učinkom na središnji živčani sustav. Periferni učinci arginin-vazopresina posredovani su različitim receptorima vazopresina, to jest V1a-, V1b- te V2 vazopresinskim receptorima. Receptori V1a pronađeni su u arterijskim krvnim žilama i njihova aktivacija izaziva vazokonstrikciju povećanjem citoplazmatskog ioniziranog kalcija putem kaskade fosfatidil-inozitol-bisfosfonat, što je najistaknutiji učinak argipresina.

Tijekom infuzije vazopresina može se vidjeti linearni odgovor krvnog tlaka u bolesnika s vazodilatacijskim (distribucijskim) šokom (septički šok, vazoplegični šok i SIRS = sindrom sistemskog upalnog odgovora). Naime, značajna korelacija mogla se uočiti između početnih korigiranih promjena srednjeg arterijskog tlaka (engl. MAP) i doze vazopresina. Sličan značajan linearan odnos mogao se uočiti između doza vazopresina i povećanja perifernog otpora, kao i smanjenja potrebe za noradrenalinom.

U bolesnika sa septičkim šokom opaženo je sniženje srčanog ritma, dok je započeta primjena vazopresina istodobno sa smanjenjem katekolamina. U ispitivanjima na ljudima radi procjene učinka infuzije vazopresina nakon primjene lizinopрила, srčani ritam je snižen sa 67 +/- 6,5 na 62 +/- 4,5 otkucaja u minuti (P < 0,05). Supresija srčanog ritma i srčanog indeksa (engl. CI) može se očekivati samo u rasponu doze od 0,1 IU u minuti i višoj.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički dokaz o djelotvornosti argipresina u navedenoj indikaciji hipotenzije nakon septičkog šoka refraktornog na katekolamin temelji se na analizi nekoliko kliničkih ispitivanja i publikacija. U ovu analizu uključeno je ukupno 1588 bolesnika sa septičkim šokom koji su do sada liječeni vazopresinom u kontroliranim uvjetima.

Najveće ispitivanje vazopresina kod septičkog šoka bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje (ispitivanje VASST), u kome je ukupno 778 bolesnika sa septičkim šokom randomizirano da prima ili niske doze vazopresina (0,01 do 0,03 IU u minuti) ili noradrenalin (5 do 15 µg/min) uz nemaskirane vazopresore. Bolesnici u dobi od 16 godina ili stariji i koji su imali septički šok otporan na tekućine, definiran kao nedostatak odgovora na 500 ml normalne fiziološke otopine ili kao zahtjev za vazopresore ili niske doze noradrenalina, razmatrani su za uključenje. Bolesnici su morali primati ≥ 5 µg/min noradrenalina ili njegov ekvivalent najmanje šest uzastopnih sati tijekom prethodna 24 sata i najmanje 5 µg/min u posljednjem satu prije randomizacije ili ekvivalent noradrenalina > 15 µg/h tijekom tri uzastopna sata. Primarna krajnja točka bila je smrt iz bilo kojeg razloga i procijenjena je 28 dana nakon početka primjene ispitivanog lijeka. Nije bilo značajne razlike između skupine koja je primala vazopresin (35,4 %) i skupine koja je primala noradrenalin (39,3 %) (95 % interval pouzdanosti od -2,9 % do + 10,7 %, $p = 0,26$). Slično tome, nije bilo značajne razlike u stopi smrtnosti tijekom 90 dana (43,9 % za vazopresin i 49,6 % za noradrenalin, $p = 0,11$).

U nedavnom dvostruko slijepom randomiziranom ispitivanju (VANISH) za usporedbu rane smrti uslijed primjene noradrenalina u odnosu na argipresin (do 0,06 U/min) smrtnost u skupini koja je primala argipresin bila je 30,9 %, a skupini koja je primala noradrenalin 27,5 %. Jedan ili više štetnih događaja primijećeni su u 10,7 % bolesnika koji su primali argipresin i 8,3 % bolesnika koji su primali noradrenalin. Bilo je potrebno značajno manje terapije nadomještanja bubrežne funkcije u skupini koja je primala argipresin u usporedbi sa skupinom koja je primala noradrenalin (25,4 % u odnosu na 35,3 %).

Učinci na QT i QTc intervale

Pokazano je da su ispitivane visoke doze vazopresina inducirale ventrikularne aritmije u životinja. U namjeravanom rasponu doza i obliku primjene (kronična infuzija) produljenja QT i QTc intervala nisu opisana. Opisani su pojedini slučajevi tahikardije torsade de pointes u bolesnika koji su primali vazopresin za liječenje krvarenja iz varikoziteta jednjaka u dozama višim od 10 puta od preporučene razine, ali nisu mogući konačni zaključci o torsadogenom potencijalu lijeka.

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju (Choong i sur., 2009) koje uključuje 69 pedijatrijskih bolesnika s vazodilacijskim (distribucijskim) šokom (u dobi 4 – 14 godina, 54 sa septičkim šokom), 35 bolesnika primalo je vazopresin (početna doza od 0,0005 U/kg/min titriranih do 0,002 U/kg/min), a 34 placebo. Nije bilo razlike između vazopresina i placeba u parametru primarne djelotvornosti (vrijeme hemodinamičke stabilnosti bez vazoaktivnih lijekova, 49,7 sati u skupini koja je primala vazopresin i 47,1 sati u skupini koja je primala placebo) te u parametru sekundarne djelotvornosti kao što su dani bez ventiliranja itd. 10 pacijenata (30,3 %) umrlo je u skupini koja je primala vazopresin, 5 (15,6 %) u skupini koja je primala placebo. Nije jasno u kojoj je mjeri ovaj rezultat bio povezan s početnim razlikama.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Razine stabilnog stanja u plazmi postignute su nakon 30 minuta kontinuirane infuzije doza između 10 i 350 µU/kg/min (tj. 0,007 – 0,0245 IU/min), što odgovara poluvremenu kraćem od 10 minuta. Izloženost u plazmi bila je blizu linearnosti doza u ovom rasponu doza.

Biotransformacija

Metabolizam vazopresina mogao se uočiti u ljudskim jetrenim i bubrežnim homogenatima.

Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetike u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre.

Nema podataka o utjecaju dobi, spola i rase na farmakokinetičke učinke. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

Eliminacija

Otprilike 5% supkutane doze argipresina izlučuje se nepromijenjeno urinom četiri sata nakon primjene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu dostupni neklinički rezultati sustavnih ispitivanja o sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Klinička iskustva u primjeni argipresina ne pokazuju poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid, acetatna kiselina ledena za podešavanje pH vrijednosti, voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci.

Nakon otvaranja razrijediti i odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Empressin je dostupan u bezbojnim ampulama (staklo tipa I) koje sadrže sterilni koncentrat za otopinu za infuziju.

- **Ampula od 1 ml:** bezbojna ampula od stakla tipa I (ampula s točkom koja označava optimalno mjesto za lomljenje).
- **Ampula od 2 ml:** bezbojna ampula od stakla tipa I (ampula s obojenim prstenom za lomljenje).

Veličine pakiranja:

- **Ampula od 1 ml:** kutije s 10 ampula
- **Ampula od 2 ml:** kutije s 5 ili 10 ampula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Koncentrat Empressina ne smije se primjenjivati nerazrijeđen.

Otopinu prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju. Smiju se koristiti samo bistre i bezbojne otopine.

Pripremite otopinu za infuziju razrjeđivanjem na sljedeći način:

- **Ampula od 1 ml:** Razrijedite 1 ml koncentrata s 24 ml otopine natrijevog klorida (fiziološke otopine) 9 mg/ml (0,9 %) (što odgovara 0,8 IU argipresina po ml). Ukupni volumen nakon razrjeđivanja treba biti 25 ml.
- **Ampula od 2 ml:** Razrijedite 2 ml koncentrata s 48 ml otopine natrijevog klorida (fiziološke otopine) 9 mg/ml (0,9 %) (što odgovara 0,8 IU argipresina po ml). Ukupni volumen nakon razrjeđivanja treba biti 50 ml.

Ampule za jednokratnu uporabu; sva neiskorištena količina otopine mora se baciti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-796202242

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. kolovoza 2018.
Datum obnove odobrenja: 21. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. travnja 2026.