

1. LEGEMIDLETS NAVN

Empressin 20 IE/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ampulle med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder argipressinacetat tilsvarende 40 IE argipressin (tilsvarer 133 mikrogram).

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder argipressinacetat tilsvarende 20 IE argipressin (tilsvarer 66,5 mikrogram).

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar, fargeløs og uten synlige partikler med en pH på mellom 2,5 – 4,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Empressin er indisert til behandling av katekolinresistent hypotensjon etter septisk sjokk hos pasienter over 18 år. Katekolinresistent hypotensjon er til stede hvis det gjennomsnittlige arterietrykket ikke kan stabiliseres til målet til tross for adekvat volumsubstitusjon og administrering av katekolaminer (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Behandlingen med argipressin hos pasienter med katekolinresistent hypotensjon skal helst startes innen de første seks timene etter utbrudd av septisk sjokk, eller innen 3 timer etter utbrudd hos pasienter på høye doser katekolaminer (se pkt. 5.1). Argipressin skal administreres som kontinuerlig intravenøs infusjon av 0,01 IE per minutt ved hjelp av en infusjonspumpe. Avhengig av klinisk respons kan dosen økes hvert 15. –

20. minutt opp til 0,03 IE per minutt. For intensivpasienter er ønsket blodtrykk vanligvis 65 - 75 mmHg. Argipressin skal kun brukes i tillegg til konvensjonell vasopressorbehandling med katekolaminer. Doser over 0,03 IE per minutt skal kun benyttes som akutt behandling, da det kan forårsake tarm- og hudnekrose, samt øke risikoen for hjertestans (se pkt. 4.4). Behandlingsvarigheten skal velges i henhold til individuell klinisk tilstand, men bør helst vare i minst 48 timer. Behandling med argipressin skal ikke avsluttes brått, men gradvis nedtrappes i samsvar med det kliniske forløpet til pasienten. Total varighet av behandlingen med argipressin bestemmes av behandlende lege.

Dosering

Infusjonshastighet i samsvar med anbefalt dose:

Empressindose/min	Empressindose/time	Infusjonshastighet
0,01 IE	0,6 IE	0,75 ml/time
0,02 IE	1,2 IE	1,50 ml/time
0,03 IE	1,8 IE	2,25 ml/time

Pediatrisk populasjon

Argipressin har vært brukt til behandling av vasodilatorisk sjokk hos barn og spedbarn på intensivavdelinger og ved kirurgi. Siden argipressin sammenlignet med standard behandlingsmetode ikke resulterte i økt overlevelse og viste høyere forekomster av bivirkninger, er bruk hos barn og spedbarn ikke anbefalt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dette legemidlet skal ikke brukes vekselvis med andre legemidler som inneholder argipressin med styrke angitt i andre enheter (f.eks. pressorenheter (pressure units, P.U.)).

Argipressin skal ikke administreres som bolus ved behandling av katekolaminresistent sjokk.

Argipressin skal kun administreres under nøye og kontinuerlig overvåking av hemodynamiske og organspesifikke parametre.

Behandling med argipressin skal kun startes dersom tilstrekkelig perfusjonstrykk ikke kan oppnås til tross for adekvat volumsubstitusjon og bruk av katekolaminerge vasopressorer.

Argipressin skal brukes med spesiell forsiktighet hos pasienter med hjerte- eller karsykdommer. Tilførselen av høye doser argipressin ved andre indikasjoner har blitt rapportert å forårsake myokard- og tarmiskemi, myokard- og tarminfarkt, samt redusert perfusjon av ekstremiteter.

Argipressin kan i sjeldne tilfeller forårsake vannintoksikasjon. Tidlige symptomer som døsighet, tiltaksløshet og hodepine bør gjenkjennes i tide for å forhindre terminal koma og kramper.

Argipressin skal brukes med forsiktighet ved epilepsi, migrene, astma, hjertesvikt eller en hvilken som helst tilstand hvor rask økning av ekstracellulær væske kan medføre skade på et allerede overbelastet system.

Et positivt nytte/risikoforhold har ikke vært påvist i den pediatriske populasjonen. Bruk av Empressin ved denne indikasjonen hos barn og nyfødte er ikke anbefalt (se pkt. 5.1).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av karbamazepin, klorpropamid, klofibrat, karbamid, fludrokortison eller trisykliske antidepressiva kan forsterke den antidiuretiske effekten av argipressin.

Samtidig bruk av demeklocyklin, noradrenalin, litium, heparin eller alkohol kan redusere den antidiuretiske effekten av argipressin.

Furosemid øker osmolal utskillelse og reduserer renal utskillelse av vasopressin. Siden plasmanivåer av vasopressin forblir uforandret, er den kliniske relevansen av denne interaksjonen liten.

Legemidler som blokkerer ganglion kan forårsake en markant økning i følsomheten overfor pressoreffekten til argipressin.

Tolvaptan og argipressin kan begge redusere hverandres individuelle diuretiske eller antidiuretiske effekter. Blodtrykksøkende legemidler kan forsterke blodtrykksøkningen som indueres av argipressin.

Blodtrykksenkende legemidler kan redusere blodtrykksøkningen som indueres av argipressin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ingen reproduksjonsstudier på dyr er utført med argipressin. I studier på reproduksjonstoksisitet med beslektede substanser ble abort og misdannelser observert. Argipressin kan forårsake sammentrekninger i livmoren og øke intrauterint trykk under graviditet og kan redusere uterin perfusjon. Argipressin skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om argipressin går over i morsmelk og påvirker barnet. Argipressin bør administreres med forsiktighet hos ammende pasienter.

Fertilitet

Ingen data er tilgjengelige.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier er utført for å vurdere virkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene listet opp nedenfor, ansett å muligens eller sannsynligvis å være forbundet med administrering av argipressin, ble rapportert hos 1 588 pasienter som led av hypotensjon etter septisk sjokk, hvorav 909 pasienter har blitt inkludert i de kontrollerte kliniske studiene.

De vanligste alvorlige bivirkningene (forekomst under 10 %) var: livstruende arytmi, tarmiskemi, digital iskemi og akutt hjerteiskemi.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene som kan forekomme under behandling med Empressin er oppsummert under og er klassifisert etter organklassesystem og frekvens.

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data)

MedDRA-database for organklassesystem	Bivirkningsfrekvens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Mindre vanlige:</u> hyponatremi <u>Ikke kjent:</u> vannintoksikasjon, diabetes insipidus etter avsluttet behandling
Nevrologiske sykdommer	<u>Mindre vanlige:</u> tremor, vertigo, hodepine
Hjertesykdommer	<u>Vanlige:</u> arytmi, angina pectoris, hjerteiskemi <u>Mindre vanlige:</u> redusert hjerteminuttvolum, livstruende arytmi, hjertestans
Karsykdommer	<u>Vanlige:</u> perifer vasokonstriksjon, nekrose, perioral pallor
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Mindre vanlige:</u> bronkokonstriksjon
Gastrointestinale sykdommer	<u>Vanlige:</u> abdominale kramper, tarmiskemi <u>Mindre vanlige:</u> kvalme, oppkast, flatulens, tarmnekrose
Hud- og underhudssykdommer	<u>Vanlige:</u> hudnekrose, digital iskemi** <u>Mindre vanlige:</u> svetting, urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Sjeldne:</u> anafylaktisk reaksjon (hjertestans og/eller sjokk) har blitt observert kort tid etter injeksjon av argipressin

Undersøkelser	<u>Mindre vanlige:</u> i to kliniske studier viste enkelte pasienter med vasodilatorisk sjokk økte plasmanivåer av bilirubin og transaminase og reduserte trombocyt-tall under behandling med argipressin
---------------	---

******digital iskemi kan kreve operasjon hos enkelte pasienter

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Dersom vannintoksikasjon oppstår, skal ingen væsker gis og behandling med argipressin kan midlertidig avbrytes inntil polyuri oppstår. I alvorlige tilfeller kan en osmotisk diurese utføres ved bruk av mannitol, hyperten dekstrose, karbamid med eller uten furosemid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vasopressin og analoger, ATC-kode: H01BA01

Virkningsmekanisme

Argipressin (argininvasopressin) er et endogent hormon med osmoregulerende, vasopressoriske og hemostatiske effekter samt effekter på sentralnervesystemet. Perifere effekter av argininvasopressin er medierte av ulike vasopressin-reseptorer, kalt V1a-, V1b-, og V2-vasopressinreseptorer. V1a-reseptorer er funnet i arterielle blodkar, og aktivering av disse induserer vasokonstriksjon ved en økning av ionisert kalsium i cytoplasma via fosfatidyl-inositol-bisfosfonat-kaskaden, som er den mest fremtredende effekten av argipressin.

Under infusjon av vasopressin kan en lineær blodtrykksrespons sees hos pasienter med vasodilatorisk sjokk (septisk sjokk, vasoplegisk sjokk og SIRS = systemisk inflammatorisk responssyndrom). Spesifikt kunne en signifikant korrelasjon mellom baselinekorrigerte endringer i middelarterietrykk (MAP) og vasopressindosen påvises. Et sammenlignbart signifikant lineært forhold ble påvist mellom vasopressindoser og økningen i perifer motstand, samt reduksjonen i behovet for noradrenalin.

En reduksjon i hjerterefrekvens er observert hos pasienter med septisk sjokk mens vasopressin ble initiert og katekolaminer ble redusert parallelt. I en studie med friske frivillige som undersøkte effekten av av vasopressininfusjon etter lisinopril, falt hjerterefrekvensen fra 67 +/- 6,5 til 62 +/- 4,5 slag/min (P < 0,05). En senkning av hjerterefrekvens og hjerterindeks (KI) kan bare forventes i et doseområde på 0,1 IE/min og høyere.

Klinisk effekt

Det kliniske beviset på effekten av argipressin ved den godkjente indikasjonen hypotensjon etter katekolaminresistent septisk sjokk, er basert på analyse av flere kliniske studier og publikasjoner. Hittil er totalt 1 588 pasienter med septisk sjokk, som har blitt behandlet med vasopressin under kontrollerte forhold, inkludert i denne analysen.

Den største studien av vasopressin ved septisk sjokk var en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie (VASST-studie) hvor totalt 778 pasienter med septisk sjokk ble randomisert til å få enten lavdose vasopressin (0,01 til 0,03 IE/min) eller noradrenalin (5 til 15 mikrog/min) i tillegg til andre kjente vasopressorer. Pasienter som var 16 år eller eldre og hadde septisk sjokk som var resistent mot væsketilførsel, definert som manglende respons på 500 ml vanlig natriumkloridoppløsning, eller trengte vasopressorer eller lavdose noradrenalin, ble vurdert for inklusjon. Pasientene måtte ha fått ≥ 5 mikrog/min noradrenalin eller tilsvarende i minst seks timer sammenhengende i løpet av de foregående 24 timene, og ha fått minst 5 mikrog/min i løpet av den siste timen før randomisering, eller noradrenalinekvivalent

> 15 mikrog/time i 3 timer sammenhengende. Det primære endepunktet var død uansett årsak og ble vurdert 28 dager etter oppstart av studielegemidlet. Det var ingen signifikant forskjell mellom vasopressin- (35,4 %) og noradrenalingruppene (39,3 %) (95 % konfidensintervall -2,9 % til +10,7 %, $p = 0,26$). Tilsvarende var det ingen signifikant forskjell i dødeligheten ved 90 dager (henholdsvis 43,9 % og 49,6 %, $p = 0,11$). I en nylig gjennomført dobbeltblindet randomisert studie (VANISH) som sammenlignet noradrenalin med tidlig argipressin (opptil 0,06 E/min) var dødeligheten i argipressin-gruppen 30,9 % og i noradrenalingruppen 27,5 %. Én eller flere alvorlige bivirkninger ble observert hos 10,7 % av pasientene som fikk argipressin mot 8,3 % av pasientene som fikk noradrenalin. Betydelig mindre nyretransplantasjonsbehandling var nødvendig i argipressingruppen sammenlignet med noradrenalingruppen (25,4 % mot 35,3 %).

Effekter på QT and QTc

Eksperimentelt høye doser vasopressin ble vist å indusere ventrikulære arytmier i dyr. I det tiltenkte doseområdet og administrasjonsmåten (kontinuerlig infusjon) er ikke QT- og QTc-forlengelse beskrevet. Enkelte tilfeller av torsades de pointes-takykardi hos pasienter som fikk vasopressin til behandling av blødende øsofagusvaricer, med doser over 10 ganger anbefalt nivå er beskrevet, men ingen endelige konklusjoner om potensialet for torsade de pointes er mulig.

Pediatrisk populasjon

I en dobbeltblindet randomisert placebokontrollert studie (Choong et al, 2009) som inkluderte 69 pediatriske pasienter med vasodilatorisk sjokk (aldersgruppe 4-14 år, 54 med septisk sjokk), fikk 35 pasienter vasopressin (startdose på 0,0005 E/kg/min opptitrert opptil 0,002 E/kg/min) og 34 fikk placebo. Det var ingen forskjell mellom vasopressin og placebo for den primære effektparameteren (tid for vasoaktiv fri hemodynamisk stabilitet, 49,7 timer i vasopressingruppen og 47,1 timer i placebogruppen) og i sekundære effektparametre som dager utenfor respirator osv., døde 10 pasienter (30,3 %) i vasopressingruppen mot 5 (15,6 %) i placebogruppen. Det er uklart i hvilken grad dette resultatet var relatert til forskjeller ved baseline.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Steady-state plasmanivåer ble oppnådd etter 30 minutter kontinuerlig infusjon av doser mellom 10 og 350 mikroe/kg/min (dvs. 0,007 - 0,0245 IE/min) som tilsvarer en halveringstid på mindre enn 10 minutter. Plasmaeksposeringen var nesten doselineær i dette doseringsintervallet.

Biotransformasjon

Vasopressinmetabolisme kunne påvises i humant homogenat fra lever og nyrer.

Ingen spesifikke studier ble utført for å undersøke farmakokinetikk (PK) hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Det er ingen informasjon om hvordan alder, kjønn og etnisitet påvirker farmakokinetiske effekter. Ingen farmakokinetikkdata er tilgjengelige for pediatrisk populasjon.

Eliminasjon

Ca. 5 % av en dose argipressin gitt subkutant ble utskilt uforandret i urin fire timer etter administrering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systematiske forskningsresultater på preklinisk sikkerhet, toksisitet ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksitet, gentoksitet og karsinogent potensiale er ikke tilgjengelig. De kliniske erfaringene med bruk av argipressin viser ikke noen bestemt risiko for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Eddiksyre, konsentrert til pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.
Fortynnes og brukes umiddelbart etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevaringsbetingelser etter åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare glassampuller (Type 1, med ring til knekking på den smale delen av ampullen) med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser: 5 og 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Empressin konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke administreres uten fortynning.

Oppløsningen skal sjekkes for synlige partikler og misfarging før bruk. Kun klar og fargeløs oppløsning skal brukes.

Klargjør en infusjonsvæske, oppløsning ved å fortynne 2 ml av konsentratet med 48 ml natriumklorid, oppløsning 9 mg/ml (0,9 %) (tilsvarende 0,8 IE argipressin per ml). Total mengde etter fortynning skal være 50 ml.

Ampuller til engangsbruk skal kastes dersom det er noen rester av oppløsning igjen.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11346

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.06.2018

Dato for siste fornyelse: 06.02.2020

10. OPPDATERINGSDATO

11.12.2023