

27. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Empressin, koncentration til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30472

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Empressin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ampul med 2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder argipressinacetat svarende til 40 IE argipressin (133 mikrogram).

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder argipressinacetat svarende til 20 IE argipressin (66,5 mikrogram).

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar, farveløs og fri for synlige partikler, med en pH på 2,5-4,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Empressin er indiceret til behandling af katekolamin-refraktær hypotension efter septisk shock hos patienter over 18 år. Katekolamin-refraktær hypotension er til stede, hvis det gennemsnitlige arterielle blodtryk ikke kan stabiliseres til det ønskede, på trods af tilstrækkelig volumensubstitution og brug af katekolaminer (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

**Administration**

Behandlingen med argipressin hos patienter med katekolamin refraktær hypotension startes fortrinsvis inden for de første seks timer efter indtræden af septisk shock, eller inden for 3 timer efter indtræden hos patienter med høje doser af katekolaminer (se pkt. 5.1). Argipressin bør gives ved kontinuerlig intravenøs infusion på 0,01 IE pr. minut ved anvendelse af en perfusor/motorpumpe.

Afhængigt af det kliniske respons kan dosis øges hvert 15.-20. minut op til 0,03 IE pr. minut. For patienter under intensiv behandling er det typiske ønskede blodtryk 65-75 mm Hg. Ud over konventionel vasopressorbehandling, må argipressin kun anvendes med katekolaminer. Doser over 0,03 IE pr. minut bør kun anvendes som nødbehandling, da det kan medføre tarm- og hudnekrose og øge risikoen for hjertestop (se pkt. 4.4). Behandlingsvarigheden bør vælges i overensstemmelse med det enkelte kliniske billede, men bør helst vare i mindst 48 timer. Behandling med argipressin må ikke afbrydes abrupt, men skal nedtrappes i overensstemmelse med patientens kliniske forløb. Den samlede varighed af behandlingen med argipressin afgøres på skøn af den ansvarlige læge.

**Dosering**

Infusionshastigheder i henhold til anbefalede doser:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosis Empressin/min | Dosis Empressin/time | Infusionshastighed |
| 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 |

Pædiatrisk population

Argipressin er blevet brugt til behandling af vasodilatorisk shock hos børn og spædbørn på intensivafdelinger og under operation. Da argipressin, i sammenligning med standardbehandlingen, ikke resulterede i en forbedring af overlevelsen og viste større bivirkningshyppighed, bør lægemidlet ikke anvendes til børn og spædbørn.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Dette præparat bør ikke anvendes på skift med andre lægemidler indeholdende argipressin med forskellige styrkebetegnelser (for eksempel Pressor Units/P.U.).

Argipressin må ikke administreres som bolus til behandling af katekolamin-refraktært shock.

Argipressin må kun gives under tæt og kontinuerlig overvågning af hæmodynamiske og organspecifikke parametre.

Behandling med argipressin bør kun startes, hvis der ikke kan opretholdes tilstrækkeligt perfusionstryk til trods for tilstrækkelig volumensubstitution og anvendelse af katekolaminerge vasopressorer.

Argipressin bør anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med hjerte- eller vaskulære sygdomme. Brug af ​​høje argipressin-doser til andre indikationer er indberettet som årsag til myokardie- og tarmiskæmi, myokardie- og tarminfarkt og nedsat perfusion af ekstremiteterne.

Argipressin kan i sjældne tilfælde forårsage vandforgiftning. De tidlige tegn på døsighed, sløvhed og hovedpine bør registreres i tide for at forhindre terminal koma og kramper.

Argipressin bør anvendes forsigtigt ved forekomst af epilepsi, migræne, astma, hjertesvigt eller enhver tilstand, hvor en hurtig forøgelse af ekstracellulært vand kan medføre fare for et allerede overbelastet system.

I den pædiatriske population er der ikke påvist en positiv benefit/risk-balance. Brugen af argipressin i denne indikation til børn og nyfødte anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig brug af carbamazepin, chlorpropamid, clofibrat, carbamid, fludrocortison eller tricykliske antidepressiva kan øge argipressins antidiuretiske effekt.

Samtidig brug af demeclocyclin, noradrenalin, lithium, heparin eller alkohol kan nedsætte argipressins antidiuretiske virkning.

Furosemid øger osmolalclearance og reducerer vasopressins nyreclearance. Da vasopressins plasmaniveauer forbliver uændrede, er den kliniske relevans af denne interaktion lav.

Ganglieblokerende stoffer kan forårsage en markant forøgelse af følsomheden over for argipressins pressoreffekt.

Tolvaptan og argipressin kan begge reducere deres individuelle diuretiske eller antidiuretiske virkninger.

Blodtryksforhøjende lægemidler kan forstærke forhøjet blodtryk, fremkaldt af argipressin.

Blodtrykssænkende lægemidler kan reducere forhøjet blodtryk, fremkaldt af argipressin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke udført reproduktionsstudier på dyr med argipressin. I reproduktive toksicitetsstudier med beslægtede stoffer, blev der fundet abort og misdannelser. Argipressin kan forårsage livmodersammentrækninger og forhøjet intrauterint tryk under graviditet og kan reducere uterin perfusion. Argipressin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om argipressin passerer over i modermælken og påvirker barnet. Argipressin bør gives med forsigtighed til patienter der ammer.

Fertilitet

Der foreligger ingen data.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier med henblik på at vurdere virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Bivirkningerne, der er anført nedenfor, og som anses for muligvis eller sandsynligvis at være relateret til administrationen af ​​argipressin, blev rapporteret hos 1.588 patienter, der lider af hypotension efter septisk shock, hvoraf 909 patienter er inkluderet i kontrollerede kliniske studier.

De mest almindelige, alvorlige bivirkninger (incidens under 10 %) var: livstruende arytmi, mesenterisk iskæmi, digital iskæmi og akut myokardieiskæmi.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkningerne, der kan opstå under behandling med Empressin, er opsummeret nedenfor og vises efter systemorganklasse og frekvenskategori.

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasse (SOC)** | **Bivirkningsfrekvens** |
| Metabolisme og ernæring | Ikke almindelig: hyponatriæmi  Ikke kendt: Vandforgiftning, diabetes insipidus efter seponering |
| Nervesystemet | Ikke almindelig: Rysten, svimmelhed, hovedpine |
| Hjerte | Almindelig: Arytmi, angina pectoris, myokardieiskæmi  Ikke almindelig: Reduceret kardielt output, livstruende arytmi, hjertestop |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig: Perifer vasokonstriktion, nekrose, perioral bleghed |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindelig: Bronkokonstriktion |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig: Mavekramper, tarmiskæmi  Ikke almindelig: Kvalme, opkastning, flatulens, tarmnekrose |
| Hud og subkutane væv | Almindelig: Hudnekrose, digital iskæmi\*\*  Ikke almindelig: Svedtendens, urticaria |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Sjælden: Anafylaksi (hjertestop og / eller shock) er blevet observeret kort tid efter injektion af argipressin |
| Undersøgelser | Ikke almindelig: I to kliniske studier viste nogle patienter med vasodilatorisk shock forhøjede bilirubin- og transaminase plasmaniveauer og nedsat trombocyttal under behandling med argipressin |

\* Digital iskæmi kan kræve kirurgisk indgreb hos enkelte patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Hvis der forekommer vandforgiftning, bør der ikke gives væsker, og argipressinbehandlingen kan midlertidigt afbrydes, indtil polyuri opstår. I alvorlige tilfælde kan en osmotisk diurese udføres under anvendelse af mannitol, hypertonisk dextrose, urinstof med eller uden furosemid.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vasopressin og analoger. ATC-kode: H01BA01.

*Virkningsmekanisme*

Argipressin (argininvasopressin) er et endogent hormon med osmoregulatorisk, vasopressor, hæmostatisk og centralnervevirkning. Perifere virkninger af argininvasopressin medieres af forskellige vasopressinreceptorer, nemlig V1a-, V1b- og V2-vasopressinreceptorer. V1a-receptorer er blevet fundet i arterielle blodkar og deres aktivering inducerer vasokonstriktion ved en stigning i cytoplasmatisk ioniseret calcium via fosfatidyl-inositol-bisfosfonat-kaskaden, hvilket er den mest fremtrædende effekt af argipressin.

Ved infusion af vasopressin kan et lineært blodtryksrespons ses hos patienter med vasodilatorisk shock (septisk shock, vasoplegisk shock og SIRS = systemisk inflammatorisk reaktionssyndrom (*systemic inflammatory response syndrome*)). Specifikt blev en signifikant korrelation mellem *baseline*-korrigerede middelarterietryk (MAP)-ændringer og vasopressin-dosis påvist. Et sammenligneligt signifikant lineært forhold var påviselig mellem vasopressin-doser og stigningen i perifer resistens samt faldet i noradrenalinbehov.

Et fald i hjertefrekvens er blevet observeret hos patienter med septisk shock, mens vasopressin blev påbegyndt, og katekolaminer samtidigt blev reduceret. I et studie med frivillige personer, der undersøgte effekten af vasopressininfusion efter lisinopril, faldt hjertefrekvensen fra 67 +/- 6,5 til 62 +/- 4,5 slag/min (P < 0,05). En nedsat hjertefrekvens og hjerteindeks (CI) må kun forventes i et dosisområde på 0,1 IE/min og derover.

*Klinisk virkning*

Den kliniske evidens for virkningen af argipressin ved den påståede indikation af hypotension efter katekolamin-refraktært septisk shock er baseret på analyse af flere kliniske studier og publikationer. I alt omfatter denne analyse 1.588 patienter med septisk shock, der er blevet behandlet med vasopressin under kontrollerede forhold indtil dato.

Det største studie af vasopressin og septisk shock var et multicentret, randomiseret, dobbeltblindet studie (VASST-studiet), hvor i alt 778 patienter med septisk shock blev randomiseret til at modtage enten en lavdosis vasopressin (0,01 til 0,03 IE/min) eller noradrenalin (5 til 15 μg/min) ud over "open label" vasopressorer. Patienter, der var 16 år eller ældre og havde septisk shock, som var resistente over for væsker, defineret som manglende respons på 500 ml normalt saltvand eller havde behov for vasopressorer eller lavdosis noradrenalin, blev anset som mulige deltagere i studiet. Patienterne skulle have modtaget ≥ 5 μg/min noradrenalin eller tilsvarende i mindst seks sammenhængende timer, over de foregående 24 timer, og skulle have modtaget mindst 5 μg/min inden for den sidste time før randomiseringen, eller noradrenalin svarende til > 15 μg/time i tre på hinanden følgende timer. Det primære endepunkt var dødsfald af en hvilken som helst årsag og blev vurderet 28 dage efter initiering af studielægemidlet. Der var ingen signifikant forskel mellem vasopressin- (35,4 %) og noradrenalin- (39,3 %) grupper (95 % konfidensinterval -2,9 % til + 10,7 %, p = 0,26). Tilsvarende var der ingen signifikant forskel i dødelighedsraten efter 90 dage (henholdsvis 43,9 % og 49,6 %, p = 0,11).

I et nyligt dobbeltblindet, randomiseret studie (VANISH), der sammenlignede noradrenalin med tidlig argipressin (op til 0,06 U/min), var dødeligheden i argipressingruppen 30,9 %, og i noradrenalin-gruppen 27,5 %. En eller flere alvorlige bivirkninger blev set hos 10,7 % af argipressin- og 8,3 % af noradrenalinpatienterne. Signifikant mindre nyreudskiftningsterapi var nødvendigt i argipressingruppen, sammenlignet med noradrenalingruppen (25,4 % mod 35,3 %).

*Virkninger på QT og QTc*

Eksperimentielt høje doser af vasopressin viste at inducere ventrikulære arytmier hos dyr. I det påtænkte dosisområde og den påtænkte anvendelsesform (kronisk infusion) er QT- og QTc-forlængelse ikke beskrevet. Enkeltstående tilfælde af *torsade de point*-takykardier hos patienter, der får vasopressin til behandling af øsofageale variceale blødninger med doser mere end 10 gange det anbefalede niveau, er blevet beskrevet, men der er ikke nogen endelige konklusioner om det torsadogene potentiale.

*Pædiatrisk population*

I et dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret studie (Choong et al. 2009), omfattende 69 pædiatriske patienter med vasodilatorisk shock (aldersgruppen 4-14 år, 54 med septisk shock), fik 35 patienter vasopressin (startdosis på 0,0005 U/kg/min optitreret til 0,002 U/kg/min) og 34 placebo. Der var ingen forskel på vasopressin og placebo i den primære effektparameter (tidsbaseret vasoaktiv-fri hæmodynamisk stabilitet, 49,7 timer i vasopressingruppen og 47,1 timer i placebogruppen) og i sekundær effektparameter, som f.eks. respiratorfri dage mv. døde 10 patienter (30,3 %) i vasopressingruppen og 5 (15,6 %) i placebogruppen. Det er uklart, i hvilken grad dette resultat var relateret til *baseline*-forskelle.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

*Steady-state* plasmaniveauer blev opnået efter 30 min kontinuerlig infusion af doser mellem 10 og 350 μU/kg/min (dvs. 0,007-0,0245 IE/min), hvilket svarer til en halveringstid på mindre end 10 minutter. Plasmaeksponering var tæt på dosis-linearitet i dette dosisområde.

*Biotransformation*

Vasopressinmetabolisme var påviselig i humane lever- og nyrehomogenater.

Der blev ikke udført specifikke studier mht. undersøgelse af farmakokinetikken (PK) hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Der er ingen oplysninger om alder, køn og races indflydelse på den farmakokinetiske virkning. Der findes ingen PK-data for den pædiatriske population.

*Elimination*

Ca. 5 % af en subkutan dosis af argipressin udskilles uændret i urinen fire timer efter administration.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Systematiske forskningsresultater vedrørende non-klinisk sikkerhed, toksicitet ved gentagen dosering, reproduktionstoksicitet, genotoksicitet og kræftfremkaldende potentiale er ikke tilgængelige. De kliniske erfaringer med brug af argipressin viser ingen særlig risiko for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid, iseddikesyre til pH-justering, vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

Efter åbning: fortyndes og anvendes straks.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Opbevaringsforhold efter første anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar glasampul (Type I, med en brudring på den smalle del af ampullen) med 2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser: 5 og 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Empressinkoncentrat må ikke gives uden fortynding.

Opløsningen bør kontrolleres for synlige partikler og misfarvning inden brug. Kun klare og farveløse opløsninger bør anvendes.

Forbered en infusionsvæske ved at fortynde 2 ml koncentrat med 48 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning (svarende til 0,8 IE argipressin pr. ml). Det samlede volumen efter fortynding skal være 50 ml.

Engangsampuller, kassér eventuel resterende opløsning. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH

Wintergasse 85/1B

3002 Purkersdorf

Østrig

**Repræsentant**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Wien

Østrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58484

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. juli 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. juni 2024