

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емпресин 40 IU/2 ml концентрат за инфузионен разтвор
Empressin 40 IU/2 ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една ампула с 2 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа аргипресин ацетат (argipressin acetate), съответстващ на 40 IU аргипресин (argipressin) (равняващ се на 133 микрограма).
1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа аргипресин ацетат, съответстващ на 20 IU аргипресин (равняващ се на 66,5 микрограма).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор. Разтворът е бистър, безцветен и без видими частици, с pH между 2,5 и 4,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Емпресин е показан за лечение на рефрактерна към катехоламини хипотония при септичен шок при пациенти на възраст над 18 години. Рефрактерна към катехоламини хипотония е налице, ако средното артериално кръвно налягане не може да бъде стабилизирано до прицелните стойности, въпреки приложените адекватна обемнозаместителна терапия и катехоламини (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Лечението с аргипресин при пациенти с рефрактерна към катехоламини хипотония за предпочитане започва в първите шест часа след началото на септичния шок или до 3 часа от началото му при пациенти, на които се прилагат високи дози катехоламини (вж. точка 5.1). Аргипресин трябва да се прилага чрез непрекъснатата интравенозна инфузия със скорост 0,01 IU/минута посредством перфузор/инфузионна помпа. В зависимост от клиничното повлияване дозата може да се увеличава на всеки 15 – 20 минути до достигане на не повече от 0,03 IU/минута. За пациенти на интензивно лечение обикновено прицелното кръвно налягане е 65 – 75 mmHg. Аргипресин трябва да се използва само в допълнение към конвенционалната вазопресорна терапия с катехоламини. Дози над 0,03 IU/минута трябва да се прилагат само като спешно лечение, тъй като те може да причинят чревна и кожна некроза и да увеличат риска от сърдечен арест (вж. точка 4.4). Продължителността на лечението трябва да бъде избрана според индивидуалната клинична картина, но за предпочитане то трябва да продължи поне 48 часа. Лечението с аргипресин не трябва да се спира рязко, а преустановяването трябва да се извършва постепенно, в съответствие с клиничното състояние на пациента. Общата продължителност на лечението с аргипресин е по преценка на лекуващия лекар.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20180199
Разрешение №	64335 / 12-01-2024
BG/MA/MP	
Одобрение №	



Дозировка

Скорост на инфузия според препоръчителните дози:

Доза Емпресин/минута	Доза Емпресин/час	Скорост на инфузия
0,01 IU	0,6 IU	0,75 ml/час
0,02 IU	1,2 IU	1,50 ml/час
0,03 IU	1,8 IU	2,25 ml/час

Педиатрична популация

Аргипресин е бил използван за лечение на вазодилатационен шок при деца и кърмачета в отделения за интензивно лечение и по време на операция. Тъй като в сравнение със стандартното лечение аргипресин не е подобрил преживяемостта и при него по-често са наблюдавани нежелани събития, употребата му при деца и кърмачета не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този продукт не трябва да се използва като взаимозаменяем с други лекарствени продукти, съдържащи аргипресин с друг начин на изразяване на концентрацията (например като пресорни единици [P.U. – Pressor Units]).

Аргипресин не трябва да се прилага като болус за лечение на рефрактерен към катехоламини шок.

Аргипресин може да се прилага само при строг и постоянен мониторинг на хемодинамичните и органоспецифичните параметри.

Лечението с аргипресин трябва да започне само ако въпреки приложението на адекватна обемнозаместителна терапия и катехоламинергични вазопресори не може да се поддържа достатъчно перфузионно налягане.

Аргипресин трябва да се използва с особено внимание при пациенти със сърдечни или съдови заболявания. Съобщава се, че прилагането на високи дози аргипресин за други показания причинява исхемия на миокарда и чревна исхемия, инфаркт на миокарда и червата и намалена перфузия на крайниците.

Аргипресин може в редки случаи да причини водна интоксикация. Ранните признаци като сънливост, апатия и главоболие трябва да бъдат разпознати навреме, за да се предотвратят терминална кома и гърчове.

Аргипресин трябва да се използва предпазливо при наличие на епилепсия, мигрена, астма, сърдечна недостатъчност или каквото и да е състояние, при което бързото увеличение на извънклетъчната вода може да доведе до опасност за вече претоварената система.

При педиатричната популация не е установено положително съотношение полза/риск.

Употребата на аргипресин за това показание при деца и новородени не се препоръчва (вж. точка 5.1).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на милилитър, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на карбамазепин, хлорпропамид, клофибрат, урея (карбамид), флудрокортизон или трициклични антидепресанти може да усили антидиуретичния ефект на аргипресин.

Едновременната употреба на демеклоциклин, норепинефрин, литий, хепарин или алкохол може да намали антидиуретичния ефект на аргипресин.

Фуросемид увеличава осмолалния клирънс и намалява бъбречния клирънс на вазопресин. Тъй като плазмените нива на вазопресин остават непроменени, клиничното значение на това взаимодействие е малко.

Вещества с ганглиоблокиращо действие могат да причинят значително повишаване на чувствителността към пресорния ефект на аргипресин.

Толваптан и аргипресин могат взаимно да отслабят съответното си диуретично/антидиуретично действие.

Лекарства, повишаващи кръвното налягане, може да усилят повишаването на кръвното налягане, предизвикано от аргипресин.

Лекарства, понижавачи кръвното налягане, може да намалят повишението на кръвното налягане, предизвикано от аргипресин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не са провеждани репродуктивни проучвания върху животни с аргипресин. При проучвания за репродуктивна токсичност със сходни вещества са наблюдавани аборти и малформации. Аргипресин може да причини контракции на матката и повишено вътрематочно налягане по време на бременност, и може да намали кръвоснабдяването на матката. Аргипресин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо.

Кърмене

Не е известно дали аргипресин преминава в кърмата и влияе на детето. Аргипресин трябва да се прилага с особено внимание при кърмачки.

Фертилитет

Липсват данни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за оценка на влиянието върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Посочените по-долу нежелани реакции, считани за възможно или вероятно свързани с приложението на аргипресин, са съобщени при 1 588 пациенти, страдащи от хипотония след септичен шок, 909 от които са били включени в контролирани клинични изпитвания.



Най-честите сериозни нежелани реакции (честота под 10%) са: животозастрашаваща аритмия, мезентериална исхемия, исхемия на пръстите и остра исхемия на миокарда.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които могат да възникнат по време на лечение с Емпресин, са обобщени по-долу и са представени по системо-органен клас и честотна категория.

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас по MedDRA	Честота на нежеланите реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Нечести</u> : хипонатриемия <u>С неизвестна честота</u> : водна интоксикация, инсипиден (безвкусен) диабет след прекратяване
Нарушения на нервната система	<u>Нечести</u> : тремор, световъртеж, главоболие
Сърдечни нарушения	<u>Чести</u> : аритмия, стенокардия, исхемия на миокарда <u>Нечести</u> : намален сърдечен дебит, животозастрашаваща аритмия, сърдечен арест
Съдови нарушения	<u>Чести</u> : периферна вазоконстрикция, некроза, периорална бледост
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<u>Нечести</u> : бронхиална констрикция
Стомашно-чревни нарушения	<u>Чести</u> : коремни спазми, чревна исхемия <u>Нечести</u> : гадене, повръщане, метеоризъм, некроза на червата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Чести</u> : кожна некроза, исхемия на пръстите* <u>Нечести</u> : изпотяване, уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Редки</u> : анафилаксия (сърдечен арест и/или шок) е наблюдавана скоро след инжектирането на аргипресин
Изследвания	<u>Нечести</u> : в две клинични изпитвания някои пациенти с вазодилатационен шок показват повишени плазмени нива на билирубин и трансаминази и понижен брой тромбоцити по време на терапия с аргипресин

* При отделни пациенти исхемията на пръстите може да изисква хирургична намеса.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Ако възникне водна интоксикация, не трябва да се дават течности и терапията с аргипресин може временно да се прекъсне до настъпването на полиурия. В тежки случаи може да се стимулира осмотична диуреза, като се използват манитол, хипертоничен разтвор на глюкоза, урея (карбамид) със или без фуросемид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Вазопресин и аналози, АТС код: N01BA01

Механизъм на действие

Аргипресин (аргинин-вазопресин) е ендегенен хормон с осморегулаторни, вазопресорни, хемостатични и централни нервни ефекти. Периферните ефекти на аргинин-вазопресин се постигат посредством различни рецептори за вазопресин, а именно V1a-, V1b- и V2-рецептори за вазопресин. V1a-рецептори има в артериалните кръвоносни съдове; активирането им предизвиква вазоконстрикция чрез повишаване на концентрацията на калциевите йони в цитоплазмата посредством фосфатидилинозитолбифосфатната каскада, което е най-значимият ефект на аргипресин.

По време на инфузия на вазопресин се наблюдава линеен отговор по отношение на кръвното налягане при пациенти с вазодилатационен шок (септичен шок, вазоплегичен шок и SIRS = синдром на системен възпалителен отговор). По-конкретно, установена е значима корелация между промените на средното артериално налягане (mean arterial pressure, MAP), коригирани спрямо изходната стойност, и дозата вазопресин. Подобна значима линейна зависимост е доказана между дозите вазопресин и увеличението на периферното съпротивление, както и понижението на потребността от норепинефрин.

При пациенти със септичен шок е наблюдавано понижаване на сърдечната честота, след като е започнато приложение на вазопресин и успоредно с това е намалена дозата на катехоламините. В едно проучване при доброволци, изследващо ефекта на инфузията на вазопресин след лизиноприл, сърдечната честота се понижава от $67 \pm 6,5$ на $62 \pm 4,5$ удара/минута ($P < 0,05$). Понижаване на сърдечната честота и сърдечния индекс (cardiac index – CI) може да се очаква само при дози 0,1 IU/минута и по-високи.

Клинична ефикасност

Клиничните доказателства за ефикасността на аргипресин при заявеното показание хипотония след рефрактерен към катехоламини септичен шок се основават на анализ на няколко клинични изпитвания и публикации. В този анализ са включени общо 1 588 пациенти със септичен шок, лекувани с вазопресин при контролирани условия.

Най-голямото проучване на вазопресин при септичен шок е едно многоцентрово рандомизирано двойнослепо изпитване (изпитване VASST), в което общо 778 пациенти със септичен шок са рандомизирани да получават или ниска доза вазопресин (0,01 до 0,03 IU/минута), или норепинефрин (5 до 15 μg /минута), като допълнение към незаслепено приложение на вазопресори. Пациентите, включени в анализа, са били на възраст 16 или повече години и са имали септичен шок, неподдаващ се на лечение с течности, определен като липса на реакция към 500 ml физиологичен разтвор или необходимост от вазопресори или ниска доза норепинефрин. За включване в изпитването пациентите е трябвало да са получавали $\geq 5 \mu\text{g}$ /минута норепинефрин или еквивалент в продължение на поне шест последователни часа през предходните 24 часа и поне 5 μg /минута в продължение на последния час преди рандомизацията или еквивалент на норепинефрин $> 15 \mu\text{g}$ /час в продължение на три последователни часа. Первичната крайна точка



е смърт по каквато и да е причина до 28 дни след започване на проучваното лекарство. Няма значима разлика между групите на вазопресин (35,4%) и норепинефрин (39,3%) (95%-ен доверителен интервал: -2,9% до +10,7%, $p = 0,26$). Няма значима разлика и в смъртността до 90 дни (съответно 43,9% и 49,6%, $p = 0,11$).

В едно проведено наскоро двойносляпо рандомизирано проучване (VANISH), сравняващо норепинефрин с рано приложен аргипресин (до 0,06 U/минута), смъртността в групата на аргипресин е 30,9%, а в групата на норепинефрин – 27,5%. Едно или повече сериозни нежелани събития са настъпили при 10,7% от пациентите на аргипресин и 8,3% от пациентите на норепинефрин. Значително по-малко бъбречнозаместителна терапия е била необходима в групата на аргипресин в сравнение с групата на норепинефрин (25,4% спрямо 35,3%).

Ефекти върху QT и QTc

Експериментално високи дози вазопресин предизвикват камерни аритмии при животни. При препоръчаните за клиничната практика дози и форма на приложение (продължителна инфузия) не е описано удължаване на QT и QTc. Описани са единични случаи на torsade de pointes (пируетна) тахикардия при пациенти, получаващи вазопресин за лечение на кървене от езофагеални варици в дози, надвишаващи над 10 пъти препоръчаната, но не са възможни окончателни заключения относно торсадогенния потенциал.

Педиатрична популация

В едно двойносляпо рандомизирано плацебо-контролирано проучване (Choong et al, 2009), включващо 69 педиатрични пациенти с вазодилатационен шок (възраст от 4 до 14 години, 54 със септичен шок), 35 пациенти са получавали вазопресин (начална доза 0,0005 U/kg/минута с титриране на дозата до 0,002 U/kg/минута) и 34 – плацебо. Няма разлика между вазопресин и плацебо по отношение на първичния показател за ефикасност (време на хемодинамична стабилност без прилагане на вазоактивно вещество: 49,7 часа в групата на вазопресин и 47,1 часа в групата на плацебо) и вторичния показател за ефикасност, като дни без апаратно дишане и др. Починали са 10 пациенти (30,3%) в групата на вазопресин и 5 (15,6%) в групата на плацебо. Не е ясно до каква степен този резултат е свързан с разлики на изходно ниво.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При дози между 10 и 350 μ U/kg/минута (т.е. 0,007 – 0,0245 IU/минута) стационарна плазмена концентрация се достига след 30 минути непрекъснатата инфузия, което съответства на полуживот, по-кратък от 10 минути. В този дозов диапазон плазмената експозиция е близка до линейност спрямо дозата.

Биотрансформация

Установен е метаболизъм на вазопресин в човешки чернодробни и бъбречни хомогенати.

Не са провеждани специфични проучвания за изследване на фармакокинетиката при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Няма информация за влиянието на възрастта, пола и расата по отношение на фармакокинетични ефекти. Няма данни за фармакокинетиката в педиатричната популация.

Елиминиране

При подкожно прилагане приблизително 5% от дозата аргипресин се отделя непроменена в урината четири часа след прилагането.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма резултати от системни проучвания за предклинична безопасност, токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Клиничният опит от употребата на аргипресин не показва особен риск за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид, ледена оцетна киселина за корекция на рН, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

36 месеца.

След отваряне да се разрежи и използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от прозрачно стъкло (тип I, с очертан пръстен за счупване в тясната част на ампулата) с 2 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Брой в опаковка: 5 или 10 ампули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Емпресин концентрат не трябва да се прилага без разреждане.

Преди употреба разтворът трябва да се провери за видими частици и променен цвят. Трябва да се използва само ако е бистър и безцветен разтвор.

Пригответе инфузионен разтвор, като разредите 2 ml от концентрата с 48 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), при което ще получите концентрация 0,8 IU аргипресин на милилитър. Общият обем след разреждането трябва да бъде 50 ml.

Ампули за еднократна употреба, останалият неизползван разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20180194

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 юли 2018 г.
Дата на последно подновяване: 27 юли 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2023

