

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Empressin 40 IU/2 ml konsentraatti infuusioliuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ampulli, jossa 2 ml konsentraattia infuusioliuosta varten sisältää argipressiinasetaattia, joka vastaa 40 IU argipressiiniä (vastaten 133 mikrogrammaa).

1 ml konsentraattia infuusioliuosta varten sisältää argipressiinasetaattia, joka vastaa 20 IU argipressiiniä (vastaten 66,5 mikrogrammaa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Jokainen ml sisältää alle 23 mg natriumia.  
Täydellinen apuaineluettelo ( ks. kohta 6.1).

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Liuos on kirkas ja väritön eikä siinä ole näkyviä hiukkasia. pH-arvo on välillä 2,5 - 4,5.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Empressin on tarkoitettu septisestä sokista aiheutuvan, katekoliamiineille refraktorisen hypotension hoitoon yli 18-vuotiaille potilaille. Katekoliamiineille refraktorinen hypotensio on olemassa, jos keskivaltimoverenpainetta ei saada stabiloitua tavoitetasolle riittävästä volyymikorvauksesta ja katekoliamiinien käytöstä huolimatta (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Antotapa

Potilaille, joilla on katekoliamiineille refraktorinen hypotensio, argipressiinihoito aloitetaan mielellään kuuden tunnin kuluessa septisen sokin alkamisesta, tai kolmen tunnin kuluessa alkamisesta niille potilaille, joilla on käytetty korkeita katekoliamiiniannoksia (ks. osa 5.1). Argipressiini annetaan jatkuvana infuusiona suoneen 0,01 IU/min infuusion- tai ruiskupumppua käyttämällä. Riippuen kliinisestä vasteesta, annostusta voidaan lisätä 15 – 20 minuutin välein enintään annokseen 0,03 IU/min. Tehohoidossa oleville potilaille tavanomainen tavoiteverenpaine on 65 – 75 mmHg. Argipressiiniä pitää käyttää vain perinteisen katekoliamiineilla tapahtuvan vasopressorihoidon lisänä. Yli 0,03 IU/min. annostusta pitää käyttää vain hätätilanteen hoidossa, koska tämä saattaa aiheuttaa suolen ja ihon nekroosia ja lisätä sydänkohtauksen riskiä (ks. osa 4.4). Hoidon kesto valitaan yksilöllisen kliinisen kuvan perusteella, mutta sen tulisi kestää mielellään vähintään 48 h. Argipressiinihoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti, vaan vieroitus tapahtuu potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Argipressiini-hoidon kesto on toteutettava vastuussa olevan lääkärin harkinnan mukaan.

#### Annostus

Infuusionopeudet suositeltujen annosten mukaan:

Annostus: Empressin / min	Annostus: Empressin / h	Infuusionopeus
0,01 IU	0,6 IU.	0,75 ml / h
0,02 IU	1,2 IU	1,50 ml / h
0,03 IU	1,8 IU	2,25 ml / h

#### Pediatriset potilaat

Argipressiiniä on käytetty vasodilatorisen sokin hoitoon sekä lapsille, että imeväisille tehohoitoyksiköissä ja leikkausten aikana. Koska standardihoitoon verrattuna argipressiini ei ole osoittanut eloonjäämisen

paranemista ja se on osoittanut korkeampaa haittavaikutusten esiintymistä, käyttöä lapsille ja imeväisille ei suositella.

### **4.3 Kontraindikaatiot**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tätä tuotetta ei saa käyttää suorana vaihtoehtona muiden argipressiiniä sisältävien lääkkeiden sijaan, joilla on erilaisia vahvuuteen liittyviä ominaisuuksia (esim. Pressor-yksiköt P.U.).

Argipressiiniä ei pidä antaa boluksena katekoliamiineille refraktorisen sokin hoidossa.

Argipressiiniä voidaan antaa ainoastaan kun hemodynaamisten ja elinspesifisten parametrien seuranta on tiivistä ja jatkuvaa.

Argipressiinillä tapahtuva hoito on aloitettava vain mikäli riittävää perfuusiopainetta ei voida ylläpitää, huolimatta riittävästä volyyminkorvaamisesta ja katekolaminergisten vasopressoreiden käytöstä.

Argipressiiniä on käytettävä erityisellä varovaisuudella potilaille, joilla on sydän- tai verisuonisairauksia. Korkeiden argipressiiniannosten käytöstä muihin indikaatioihin on raportoitu aiheutuvan sydänlihaksen ja suoliston iskemiaa, sydänlihasten ja suolen infarkteja ja ääreisosien vähentynyttä perfuusiota.

Argipressiini saattaa harvoissa tapauksissa aiheuttaa vesimyrkytyksen. Varhaiset uneliaisuuden, apatian ja päänsäryn oireet pitää tunnistaa aikaisin kooman ja kouristuksien ehkäisemiseksi.

Argipressiiniä on käytettävä varoen epilepsian, migreenin, astman, sydämen vajaatoiminnan tai minkä tahansa tilan yhteydessä, jossa ekstrasellulaarisen nesteiden määrän nopea kasvu voi aiheuttaa vaaraa jo ylikuormitetulle järjestelmälle.

Pediatrisilla potilailla ei ole osoitettu positiivista hyöty-riskisuhdetta. Argipressiinin käyttöä tässä indikaatiossa lapsilla ja vastasyntyneillä ei suositella (ks. osa 5.1).

Tämä lääke sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) per ml ja on käytännössä 'natriumiton'.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Samanaikainen karbamatsepiinin, klooripropamiinin, klofibraatin, karbamidin ja fludrokortisonin tai trisyklisten masennuslääkkeiden käyttö saattaa voimistaa argipressiinin antidiureettista vaikutusta.

Demeklosykliinin, noradrenaliinin, litiumin ja hepariinin samanaikainen käyttö voi vähentää argipressiinin tuottamaa antidiureettista vaikutusta.

Furosemiidi lisää vasopressiinin osmolaalista puhdistumaa ja vähentää puhdistumaa virtsan välityksellä. Koska plasman vasopressiiniipitoisuudet pysyvät muuttumattomina, tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on vähäinen.

Ganglionestäjät voivat aiheuttaa merkittävän lisäyksen argipressiinin tuottamalle pressori-vaikutukselle.

Tolvaptane ja argipressiini saattavat molemmat vähentää näiden yksittäisiä diureettisia tai antidiureettisia vaikutuksia.

Verenpainetta nostavat lääkkeet voivat voimistaa argipressiinin aiheuttamaa verenpaineen nousua.

Verenpainetta alentavat lääkkeet voivat vähentää argipressiinin aiheuttamaa verenpaineen nousua.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

## Raskaus

Eläinten lisääntymistutkimuksia ei argipressiinilla ole suoritettu. Vastavia aineita koskevissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin keskenmenoja ja epämuodostumia. Argipressiini saattaa aiheuttaa kohdun supistuksia ja kohonnutta kohdun sisäistä painetta raskauden aikana sekä saattaa vähentää kohdun perfuusiota. Argipressiiniä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei ole selvää tarvetta.

## Rintaruokinta

Ei tiedetä siirtyykö argipressiini rintamaitoon ja vaikuttaako se lapseen. Argipressiiniä tulee annostella varoen imettäville potilaille.

## Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Mitään tutkimuksia ei ole suoritettu liittyen ajokykyyn ja koneiden käyttöön.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Alla olevassa lueteltuja haittavaikutuksia, joiden katsottiin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän argipressiinin annosteluun, raportoitiin 1 588 potilaalla, jotka kärsivät septistä sokkia seuranneesta hypotensiosta, joista 909 potilasta on osallistunut kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin.

Kaikkein tavallisimmat haittavaikutukset (esiintyminen alle 10 %:lla) olivat: Hengenvaarallinen rytmihäiriö, mesenteriaalinen iskemia, sormien iskemia ja akuutti sydänlihaskeskemia.

### Haittavaikutusten taulukoitu luettelo

Haittavaikutukset, joita voi esiintyä Empressinillä hoidon aikana, ovat esitettyinä yhteenvetona alla ja ovat esitettyinä elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  -  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (ei voida arvioida käytettävissä olevista tiedoista)

<b>MedDRA-järjestelmän elinten luokka (SOC)</b>	<b>Haittavaikutustiheys</b>
Aineenvaihdunnan ja ravitsemuksen häiriöt	<u>Melko harvinainen</u> : hyponatremia <u>Tuntematon</u> : Vesimyrkytys, diabetes insipidus lopettamisen jälkeen
Hermoston häiriöt	<u>Melko harvinainen</u> : vapina, huimaus, päänsärky
Sydämen häiriöt	<u>Yleinen</u> : rytmihäiriö, angina pectoris, sydänlihaskeskemia <u>Melko harvinainen</u> : heikentynyt sydämen toiminta, hengenvaarallinen rytmihäiriö, sydänpysähdys
Verisuoniston häiriöt	<u>Yleinen</u> : perifeerinen verisuonten supistuminen, nekroosi, perioraalinen kalpeus
Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöt	<u>Melko harvinainen</u> : keuhkoputken supistuminen
Ruoansulatuskanavan häiriöt	<u>Yleinen</u> : vatsakrampit, suoliston iskemia <u>Melko harvinainen</u> : pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, suolen nekroosi
Ihon ja ihonalaisten kudosten häiriöt	<u>Yleinen</u> : ihon nekroosi, sormien iskemia** <u>Melko harvinainen</u> : hikoilu, urtikaria
Yleisoireet ja antopaikassa esiintyvät tilat	<u>Harvinainen</u> : anafylaksia (sydänpysähdys ja/tai shokki) on havaittu pian argipressiinin-injektion antamisen jälkeen

Tutkimukset	<u>Melko harvinainen</u> : kahdessa kliinisessä tutkimuksessa jotkut potilaista, joilla oli vasodilatorinen sokki, osoittivat bilirubiinin ja transaminaasin plasmapitoisuuksien nousua ja vähentyneitä trombosyyttimääriä argipressiinihoidon aikana
-------------	---

\*\* Sormien iskemia voi vaatia kirurgisia toimenpiteitä yksittäisillä potilailla.

### Epäiltyjen haittavaikutusten raportointi

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Vesimyrkytyksen ilmetessä, mitään nesteitä ei saa antaa ja argipressiini-hoito voidaan tilapäisesti keskeyttää, kunnes ilmenee polyuria. Vakavissa tapauksissa voidaan suorittaa osmoottinen diureesi käyttämällä mannitolia, hypertonista dekstroosia tai ureaa ilman furosemidia tai sen kanssa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vasopressiini ja analogit, ATC-koodi: H01BA01

#### *Vaikutusmekanismi*

Argipressiini (arginiini vasopressiini) on endogeeninen hormoni, jolla on osmoregulatorisia, vasopressorisia, hemostaattisia ja keskushermostoon liittyviä vaikutuksia. Arginiinin vasopressiinin ääreisvaikutuksia välittävät erilaiset vasopressiini-reseptorit, nimeltään V1a-, V1b- ja V2-vasopressiini-reseptorit. V1-reseptoreja on löydetty valtimoiden verisuonista ja ne indusoivat vasokonstriktiota lisäämällä sytoplasmaattista ionisoitua kalsiumia fosfatidyli-inositol-bisfosfonaattikaskadin kautta, joka on argipressiinin huomattavin vaikutus.

Vasopressiini-infuusion aikana lineaarinen vaste verenpaineeseen voidaan havaita potilailla, joilla on vasodilatiivinen sokki (septinen, vasopleginen ja SIRS = tulehdusreaktio-oireyhtymä). Erityisesti merkittävää korrelaatiota voitiin osoittaa perustasokorjattujen MAP-muutosten ja vasopressiiniannoksen välillä. Vertailukelpoinen merkittävä lineaarinen suhde voitiin osoittaa vasopressiiniannosten ja perifeerisen resistenssin nousun ja noradrenaliinin tarpeen laskun välillä.

Potilailla, joilla oli septinen sokki havaittiin sydämen sykkeen laskua, kun vasopressiini aloitettiin ja katekoliamiineja samanaikaisesti vähennettiin. Vapaaehtoisilla ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa, tutkittaessa vasopressiini-infuusion vaikutusta lisinopriilin jälkeen, syke laski tasolle 67 +/- 6,5 - 62 +/- 4,5 lyöntiä/min (P <0,05). Sydämen sykkeen ja sydäniindeksin (CI) laskua voidaan odottaa vain annostusalueella, joka on 0,1 IU / min ja tätä korkeampi

#### *Kliininen teho*

Argipressiinin tehon kliiniset perusteet esitetyssä käyttöaiheessa, septistä sokkia seuraavan katekoliamiineille refraktorisen hypotension hoidossa, perustuu analyysiin useista kliinisistä tutkimuksista ja julkaisuista. Tähän analyysiin on sisällytetty ne yhteensä 1588 septistä sokkipotilasta, joita on tähän mennessä hoidettu kontrolloiduissa olosuhteissa vasopressiinillä.

Laajamittaisin vasopressiinitutkimus septisen sokin osalta oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus (VASST-tutkimus), jossa oli 778 potilasta, joilla oli septinen sokki, satunnaistettiin saamaan joko matala-annoksista vasopressiinia (0,01-0,03 IU/min) tai noradrenaliinia (5-15 ug/min) avoimin tiedoin olleiden vasopressoreiden lisäksi. Tutkimukseen rekisteröinnissä otettiin huomioon potilaat, jotka olivat 16-vuotiaita tai tätä vanhempia ja joilla oli nesteelle resistentti septinen sokki, joka määriteltiin vastettomuudeksi 500 ml:aan normaalia natriumkloridiliuosta tai tarve vasopressorille tai matala-annoksiselle noradrenaliinille. Potilaiden oli täytynyt saada  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{min}$  noradrenaliinia tai vastaavaa vähintään kuuden perättäisen tunnin ajan edeltävien 24 tunnin aikana ja vähintään  $5 \mu\text{g}/\text{min}$  viimeisen tunnin aikana ennen satunnaistamista tai noradrenaliinia vastaavaa  $> 15 \mu\text{g}/\text{h}$  kolmen peräkkäisen tunnin ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema mistä tahansa syystä ja arviointi tehtiin 28 päivän kuluttua tutkimuslääkkeen aloittamisesta. Vasopressiinin (35,4 %) ja noradrenaliinin (39,3 %) välillä ei ollut merkittävää eroa (95 % luottamusväli -2,9 % - 10,7 %:  $p = 0,26$ ). Vastaavasti, kuolleisuusasteessa ei ollut merkittävää eroa 90 päivän kohdalla (43,9 % ja 49,6 %, vastaavasti;  $p=0,11$ ).

Äskettäisessä kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa tutkimuksessa (VANISH) verrattiin noradrenaliinia varhaiseen argipressiiniin (enintään 0,06 U/min). Mortaliteetti argipressiiniiryhmässä oli 30,9 % ja noradrenaliiniiryhmässä 27,5 %. Yksi tai useampia vakavia haittavaikutuksia, nähtiin 10,7 %:lla argipressiiniipotilaista ja 8,3 %:lla noradrenaliiniipotilaista. Munuaisten korvaushoito oli merkittävästi vähemmän tarpeellista argipressiiniiryhmässä verrattuna noradrenaliiniiryhmään (25,4 % vs. 35,3 %).

#### *Vaikutukset QT- ja QTc-aikaan*

Kokeellisesti suurten vasopressiiniannosten osoitettiin aiheuttavan kammiorytmihäiriöitä eläimillä. Tarkoitettulla annostusalueella ja annostelutavalla (pitkäaikainen infuusio) QT- ja QTc-ajan pidentymistä ei ole kuvattu. Yksittäistapauksina on kuvattu torsade de point takykardiaa potilailla, jotka saivat vasopressiinia esofagaalisten suonikohjuvuotojen hoitoon yli 10 kertaa suositeltua tasoa suuremmilla annoksilla, mutta vasopressiinin mahdollisesta torsades de pointes -takykardiaa aiheuttavasta potentiaalista ei voi tehdä lopullisia johtopäätöksiä.

#### *Pediatriiset potilaat*

Kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (Choong et al, 2009), johon kuului 69 pediatria potilaista, joilla oli vasodilatorinen sokki (ikä 4-14 vuotta, 54 septisen sokin kanssa), 35 potilasta sai vasopressiinia (0,0005 U / kg / min aloitusannos upitroititiin 0,002 U / kg / min) ja 34 plaseboa. Primaarisessa tehokkuusparametrissa ei ollut eroa vasopressiinin ja lumelääkkeen välillä (vasoaktiivivapaa hemodynaaminen stabiiliteetti aika, 49,7 tuntia vasopressiiniiryhmässä ja 47,1 tuntia plaseboryhmässä) ja toissijaisen tehon parametrissa, kuten hengityskoneettomat päivät jne. 10 potilasta (30,3 %) kuoli vasopressiiniiryhmässä, 5 (15,6 %) plaseboryhmässä. On epäselvää, missä määrin tämä tulos liittyy perustason eroihin.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Vakaan tilan plasmatasot saavutettiin 30 minuutin jatkuvan infuusion jälkeen annostuksilla 10 - 350  $\mu\text{U} / \text{kg}/\text{min}$  (eli 0,007-0,0245 IU/min), joka vastaa puoliintumisajaltaan alle kymmentä minuuttia. Plasman altistus oli lähellä annoslinearisuutta tällä annosalueella.

Vasopressiinin aineenvaihdunta oli osoitettavissa ihmisen maksan ja munuaisten homogenaattien suhteen. Noin 5 % argipressiinin subkutaanisesta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan neljä tuntia sen antamisen jälkeen.

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty farmakokineetiikan tutkimiseksi maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Tietoja ei ole iän, sukupuolen ja rodun vaikutuksesta farmakokineettisiin vaikutuksiin. Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla pediatriasta potilaista.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinistä turvallisuutta, toistuvan annoksen toksisuutta, lisääntymistoksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia järjestelmällisiä tutkimustuloksia ei ole saatavilla. Argipressiinin käytön kliiniset kokemukset eivät osoita mitään erityistä riskiä ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi, jääetikkahappo pH:n säätämiseksi, injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

18 kuukautta.

Avattuna, laimenna ja käytä välittömästi.

### **6.4 Säilytys**

Säilytetään jääkaapissa (2°C – 8°C).

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Kirkkaat lasiampullit (tyyppi I, katkaisurengas kapealla ampulliosalla) 2 ml konsentraattia infuusioliuosta varten.

Pakkauskoot: 5 ja 10 ampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Empressin-konsentraattia ei saa annostella laimentamatta.

Liuos on tarkistettava näkyvien partikkelien ja värjäytymisen varalta ennen käyttöä. Vain kirkkaita ja värittömiä liuoksia tulee käyttää.

Valmista infuusioneste laimentamalla 2 ml konsentraattia 48 ml:lla natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) (vastaa 0,8 IU. argipressiiniä ml kohti). Kokonaismäärän laimennoksen jälkeen tulee olla 50 ml.

Kertakäyttöampullit. Hävitä jäljellä oleva liuos. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

34553

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {DDmonth YYYY}  
[Täydennetään kansallisella tasolla]

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.02.2018