

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Embesin 40 IU/2 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka se 2 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje argipressin-acetát odpovídající 40 IU argipressinu (rovnající se 133 mikrogramům).

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje argipressin-acetát odpovídající 20 IU argipressinu (rovnající se 66,5 mikrogramům).

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok. Roztok je čirý, bezbarvý a bez viditelných částic s pH 2,5 - 4,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Embesin je indikován k léčbě katecholamin refrakterní hypotenze při septickém šoku u pacientů starších 18 let. Ke katecholamin refrakterní hypotenzii dochází, jestliže i přes adekvátní objemovou substituci a aplikaci katecholaminů nelze stabilizovat střední arteriální krevní tlak na cílové hodnoty (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Terapii s argipressinem se upřednostňuje zahájit během prvních šesti hodin po nástupu septického šoku u pacientů s katecholamin refrakterní hypotenzí nebo během 3 hodin od nástupu u pacientů s vysokými dávkami katecholaminů (viz bod 5.1). Argipressin má být podáván kontinuální intravenózní infuzí o rychlosti 0,01 IU za minutu pomocí perfusoru / pumpy s motorkem. V závislosti na klinické odpovědi může být dávka zvýšena každých 15 - 20 minut až na 0,03 IU za minutu. U pacientů v intenzivní péči je obvyklý cílový krevní tlak 65 - 75 mmHg. Argipressin se má používat pouze jako doplněk ke konvenční vazopresorické terapii s katecholaminy. Dávky vyšší než 0,03 IU za minutu mají být aplikovány pouze v nouzových případech, protože mohou způsobit nekrózu střev a kůže a zvyšovat riziko zástavy srdce (viz bod 4.4). Doba léčby má být zvolena podle individuálního klinického obrazu, ale ideálně má být nejméně 48 hodin. Léčba argipressinem nesmí být náhle přerušena, ale má být ukončována postupně podle klinického průběhu stavu pacienta. Celkové trvání léčby argipressinem záleží na uvážení odpovědného lékaře.

Dávkování

Rychlost infuze podle doporučených dávek:

Dávka Embesinu / min	Dávka Embesinu / hodina	Rychlost infuze
0,01 IU	0,6 IU	0,75 ml / hodinu
0,02 IU	1,2 IU	1,50 ml / hodinu
0,03 IU	1,8 IU	2,25 ml / hodinu

Pediatrická populace

Argipressin se používá k léčbě vazodilatačního šoku u dětí a kojenců na jednotkách intenzivní péče a během chirurgického zákroku. Vzhledem k tomu, že argipressin ve srovnání se standardní léčbou nevedl ke zlepšení přežití a prokázal vyšší míru nežádoucích účinků, jeho použití u dětí a kojenců se nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento přípravek se nesmí zaměňovat s jinými léčivými přípravky obsahujícími argipressin s odlišným vyjádřením síly (například „Pressor Units“ PU).

Argipressin nesmí být podáván jako bolus při léčbě katecholamin refrakterního šoku.

Argipressin může být podáván pouze pod přísným a kontinuálním sledováním hemodynamických a orgánově specifických parametrů.

Terapie s argipressinem má být zahájena pouze tehdy, pokud nemůže být udržován dostatečný perfúzní tlak, a to i přes dostatečnou substituci objemu a aplikaci katecholaminergních vazopresorů.

Argipressin má být používán se zvláštní opatrností u pacientů se srdečním nebo cévním onemocněním. Bylo hlášeno, že aplikace vysokých dávek argipressinu pro jiné indikace způsobuje ischemii myokardu a střeva, infarkt myokardu a střeva a sníženou perfuzi končetin.

Argipressin může ve vzácných případech způsobit intoxikaci vodou. Je třeba včas rozeznat prvotní příznaky jako ospalost, letargie a bolesti hlavy, aby se zabránilo terminálnímu komatu a křečím.

Argipressin má být používán opatrně při epilepsii, migréně, astmatu, srdečním selhání nebo jakémkoli stavu, kdy rychlý nárůst extracelulární vody může způsobit ohrožení již přetíženého systému.

U pediatrické populace nebylo prokázáno, že přínosy převažují nad riziky. Použití argipressinu v této indikaci u dětí a novorozenců se nedoporučuje (viz bod 5.1).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití karbamazepinu, chlorpropamidu, klofibrátu, močoviny, fludrokortizonu nebo tricyklických antidepresiv může potencovat antidiuretický účinek argipressinu.

Souběžné použití demeklocyklinu, norepinefrinu, lithia, heparinu nebo alkoholu může snížit antidiuretický účinek argipressinu.

Furosemid zvyšuje osmolální clearance a snižuje močovou clearance vazopresinu. Protože plazmatické hladiny vazopresinu zůstávají nezměněny, klinický význam této interakce je nízký.

Gangliové blokátory mohou způsobit zřetelné zvýšení citlivosti na presorický účinek argipressinu.

Jak tolvaptan tak argipressin mohou snížit své individuální diuretické nebo antidiuretické účinky. Přípravky zvyšující krevní tlak mohou potencovat zvýšení krevního tlaku indukované argipressinem.

Léky snižující krevní tlak mohou snížit zvýšení krevního tlaku indukované argipressinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie reprodukce na zvířatech s argipressinem nebyly provedeny. Ve studiích reprodukční toxicity s příbuznými látkami byly pozorovány potraty a malformace. Argipressin může v průběhu těhotenství způsobit kontrakci dělohy, zvýšit intrauterinní tlak a může snížit perfuzi dělohy. Argipressin nemá být užíván během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda argipressin prochází do mateřského mléka a postihuje dítě. Argipressin má být podáván s opatrností u kojících pacientek.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Níže uvedené nežádoucí účinky považované za možné nebo pravděpodobně spojené s podáváním argipressinu byly hlášeny u 1 588 pacientů trpících hypotenzí při septickém šoku, z nichž 909 pacientů bylo zařazených v kontrolovaných klinických studiích.

Nejčastější závažné nežádoucí účinky (incidence pod 10 %) byly: život ohrožující arytmie, mezenterická ischemie, ischemie prstů a akutní ischemie myokardu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout během léčby přípravkem Embesin, jsou shrnuty níže a jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a kategorie frekvence.

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů MedDRA (SOC)	Frekvence nežádoucích reakcí
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Méně časté</u> : hyponatremie Není známo: intoxikace vodou, diabetes insipidus po přerušení léčby
Poruchy nervového systému	<u>Méně časté</u> : třes, vertigo, bolest hlavy
Srdeční poruchy	<u>Časté</u> : arytmie, angina pectoris, ischemie myokardu <u>Méně časté</u> : snížený srdeční výkon, život ohrožující arytmie, srdeční zástava
Cévní poruchy	<u>Časté</u> : periferní vazokonstrikce, nekróza, periorální bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Méně časté</u> : bronchiální konstrikce
Gastrointestinální poruchy	<u>Časté</u> : břišní křeče, střevní ischemie <u>Méně časté</u> : nauzea, zvracení, plynatost, nekróza střev
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<u>Časté</u> : kožní nekróza, ischemie prstů** <u>Méně časté</u> : pocení, kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Vzácné</u> : anafylaxe (zástava srdce a / nebo šok) byla pozorována krátce po injekci argipressinu

Vyšetření	Méně časté: ve dvou klinických studiích došlo u několika pacientů s vazodilatačním šokem během léčby argipressinem ke zvýšení hladin bilirubinu a transamináz v plazmě a snížení počtu trombocytů
-----------	--

**** Ischemie prstů může u jednotlivých pacientů vyžadovat chirurgický zákrok.**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Pokud dojde k intoxikaci vodou, nesmí být podávány žádné tekutiny a léčba argipressinem může být dočasně přerušena, dokud se neobjeví polyurie. V těžkých případech může být provedena osmotická diuréza za použití mannitolu, hypertonické glukózy, močoviny s furosemidem nebo bez furosemidu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vazopresin a analoga, ATC kód: H01BA01

Mechanismus účinku

Argipressin (arginin vazopresin) je endogenní hormon s osmoregulačními, vazopresorovými, hemostatickými a centrálními nervovými účinky. Periferní účinky argininu vazopresinu jsou zprostředkovány různými vazopresinovými receptory, konkrétně vazopresinovými receptory V1a, V1b a V2. Receptory V1a byly nalezeny v arteriálních cévách, jejich aktivace indukuje vazokonstrikci zvýšením cytoplazmatického ionizovaného vápníku prostřednictvím kaskády fosfatidylinositol-bisfosfátu, což je nejvýznamnější účinek argipressinu.

Během infuze vazopresinu lze pozorovat lineární odpověď krevního tlaku u pacientů s vazodilatačním šokem (septickým šokem, vazoplegickým šokem a SIRS (systemic inflammatory response syndrome = syndrom systémové zánětové odpovědi)). Konkrétně byla prokázána významná korelace mezi změnami základního korigovaného středního arteriálního tlaku (MAP) a dávkou vazopresinu. Byl prokázán srovnatelně významný lineární vztah mezi dávkami vazopresinu a zvýšením periferní rezistence, stejně jako pokles požadavků na norepinefrin.

Při zahájení léčby vazopressinem a paralelním snížením katecholaminů bylo u pacientů se septickým šokem pozorováno snížení srdeční frekvence. Ve studii u lidských dobrovolníků, která zkoumala účinek infuze vazopresinu po lisinoprilu, se srdeční frekvence snížila z $67 \pm 6,5$ na $62 \pm 4,5$ tepů za minutu ($P < 0,05$). Potlačení srdeční frekvence a srdečního indexu (CI) lze očekávat pouze v rozmezí dávek 0,1 IU / min a vyšším.

Klinická účinnost

Klinické důkazy účinnosti argipressinu při deklarované indikaci hypotenze při katecholamin refrakterním septickém šoku jsou založeny na analýze několika klinických hodnocení a publikací. Do této analýzy bylo zahrnuto celkem 1 588 pacientů se septickým šokem, kteří byli dosud léčeni vazopressinem za kontrolovaných podmínek.

Největším výzkumem vazopresinu při septickém šoku byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie (studie VASST), kde bylo celkem 778 pacientů se septickým šokem randomizováno k podávání buď nízkodávkovaného vazopresinu (0,01 až 0,03 IU/min) nebo norepinefrinu (5 až 15 µg/min) jako doplněk k nezaslepenému podávání vazopresorů. K zařazení se zvažovali pacienti ve věku 16 let nebo starší, kteří měli septický šok rezistentní na podávání tekutin, definovaný jako nedostatečná odpověď na 500 ml normálního fyziologického roztoku nebo potřeba podání vazopresorů nebo nízké dávky norepinefrinu. Pacienti museli dostat ≥ 5 µg/min norepinefrinu nebo jeho ekvivalentu během nejméně šesti po sobě jdoucích hodin během předchozích 24 hodin a museli dostat alespoň 5 µg/min během poslední hodiny před randomizací, nebo

>15 µg/hodinu ekvivalentu norepinefrinu během tří po sobě jdoucích hodin. Primárním cílovým parametrem bylo úmrtí z jakékoli příčiny a byl hodnocen 28 dní po zahájení hodnoceného přípravku. Mezi skupinou s vazopresinem (35,4 %) a norepinefrinem (39,3 %) nebyl významný rozdíl (95% interval spolehlivosti -2,9 % až + 10,7 %, $p = 0,26$). Podobně nebyl zaznamenán významný rozdíl v míře mortality po 90 dnech (43,9 %, respektive 49,6 %, $p = 0,11$).

V nedávně dvojité zaslepené randomizované studii (VANISH) porovnávající norepinefrin s časným podáním argipressinu (až 0,06 IU/min) byla mortalita ve skupině s argipressinem 30,9 % a ve skupině s norepinefrinem 27,5 %. Jedna nebo více závažných nežádoucích příhod bylo pozorováno u 10,7 % pacientů léčených argipressinem a 8,3 % pacientů léčených norepinefrinem. Ve skupině s argipressinem bylo ve srovnání s norepinefrinovou skupinou nutno významně méně (25,4 % vs. 35,3 %) renální substituční léčby.

Účinky na interval QT a QTc

Bylo prokázáno, že experimentálně vysoké dávky vazopresinu indukují ventrikulární arytmie u zvířat. V předpokládaném rozmezí dávek a aplikační formě (chronická infuze) není prodloužení intervalu QT a QTc popsáno. Byly popsány jednotlivé případy Torsade de point tachykardií u pacientů léčených vazopresinem pro léčbu krvácení z jícnových varixů s dávkami více než desetinásobnými, než jsou doporučené hladiny, ale nejsou možné žádné závěry o torsadogenním potenciálu.

Pediatrická populace

V dvojité zaslepené randomizované placebem kontrolované studii (Choong a kol., 2009), zahrnující 69 pediatrických pacientů s vazodilatačním šokem (ve věku 4-14 let, 54 se septickým šokem), bylo 35 pacientů léčeno vazopresinem (počáteční dávka 0,0005 U/kg/min zvýšena až na 0,002 U/kg/min) a 34 pacientů placebem. V parametrech primární účinnosti (čas dosažení hemodynamické stability bez vazoaktivní léčby, 49,7 hodin ve skupině s vazopresinem a 47,1 hodin ve skupině s placebem) nebyl rozdíl mezi vazopresinem a placebem a v sekundárních parametrech účinnosti, jako jsou dny bez použití ventilátoru, 10 pacientů (30,3 %) zemřelo ve skupině s vazopresinem, 5 (15,6 %) ve skupině s placebem. Není jasné, do jaké míry byl tento výsledek spojen s výchozími rozdíly.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Plazmatické hladiny v ustáleném stavu byly dosaženy po 30 minutách kontinuální infuze dávek v rozmezí od 10 do 350 µU/kg/min (tj. 0,007-0,0245 IU/min), což odpovídá biologickému poločasu kratšímu než 10 minut. Plazmatická expozice byla v tomto dávkovém rozmezí blízka dávkové linearitě.

Biotransformace

Metabolismus vazopresinu byl prokázán v lidských jaterních a ledvinových homogenátech.

Nebyly provedeny žádné specifické studie zkoumající farmakokinetiku (FK) u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

Neexistují žádné informace o vlivu věku, pohlaví a rasy na farmakokinetické účinky. Pro pediatrickou populaci nejsou k dispozici žádné údaje o FK.

Eliminace

Přibližně 5 % subkutánní dávky argipressinu se vylučuje v nezměněné formě močí čtyři hodiny po podání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky systematického výzkumu týkající se předklinické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity, genotoxicity a karcinogenního potenciálu nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti s použitím argipressinu nevykazují žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, kyselina octová 99% na úpravu pH, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být smíšen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření okamžitě nařed'te a použijte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladu (2 °C až 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Číré skleněné ampulky (třída I, s kroužkem na odlomení v úzké části ampulky) se 2 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Velikosti balení: 5 a 10 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Embesin koncentrát nesmí být podáván bez naředění.

Roztok má být před použitím zkontrolován na přítomnost viditelných částic a zabarvení. Smí být použity pouze číré a bezbarvé roztoky.

Připravte infuzní roztok ředěním 2 ml koncentrátu se 48 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (což odpovídá 0,8 IU argipressinu na ml). Celkový objem po naředění má být 50 ml.

Ampulky jsou určeny k jednorázovému použití, zlikvidujte veškerý zbývajíc'í roztok. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

84/863/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 5. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 9. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 11. 2023