

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Empesin 40 RÜ/2 ml infusioonilahuse kontsentratsioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ampull 2 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 40 RÜ argipressiinsetaati (vastab 133 mikrogrammile).

1 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 20 RÜ argipressiinsetaati (vastab 66,5 mikrogrammile).

Teadaolevat toimet omav aine: Iga ml sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentratsioon.

Lahus on läbipaistev, värvitu ja nähtavate osakesteta, pH on vahemikus 2,5...4,5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Septilisele šokile järgneva katehoolamiinrefraktoorse hüpotensiooni ravi üle 18-aastastel patsientidel. Katehoolamiinrefraktoorne hüpotensioon tekib, kui keskmist arteriaalset vererõhku ei suudeta stabiliseerida sihttasemele, hoolimata mahu piisavast asendamisest ja katehoolamiinide kasutamisest (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Katehoolamiinrefraktoorse hüpotensiooniga patsientide ravi argipressiiniga tuleb eelistatavalt alustada esimese kuue tunni jooksul pärast septilise šoki tekkimist või 3 tunni jooksul suuri katehoolamiinannuseid saavate patsientide puhul (vt lõik 5.1). Argipressiini tuleb manustada pideva veenisisesel infusioonina 0,01 RÜ minutis perfuusori/mootorpumba abil. Kliinilisest ravivastusest olenevalt võib annust iga 15...20 minuti järel suurendada, kuni 0,03 RÜ minutis. Intensiivravi patsientide puhul on tavaline sihtvererõhk 65...75 mmHg. Argipressiini võib kasutada ainult lisaks tavapärasele vasopressorivale katehoolamiinidega. Suuremaid annuseid kui 0,03 RÜ minutis võib manustada üksnes erakorralise ravina, sest need võivad põhjustada soole või naha nekroosi ja suurendada südame seiskumise riski (vt lõik 4.4). Ravi kestus tuleb valida vastavalt kliinilisele pildile, kuid eelistatavalt peaks see kestma vähemalt 48 tundi. Ravi argipressiiniga ei tohi lõpetada järsult, vaid seda tuleb teha järk-järgult vastavalt patsiendi haiguse kliinilisele kulule. Argipressiini ravi kestuse üle otsustab vastutav raviarst.

Annustamine

Infusioonikiirused vastavalt soovitatud annustele:

Annus: Empesini minutis	Annus: Empesini tunnis	Infusioonikiirus
0,01 RÜ	0,6 RÜ	0,75 ml tunnis
0,02 RÜ	1,2 RÜ	1,50 ml tunnis
0,03 RÜ	1,8 RÜ	2,25 ml tunnis

Lapsed

Argipressiini on kasutatud vasodilatoorse šoki raviks lastel ja väikelastel intensiivravis ja operatsiooni ajal. Kuna argipressiin ei andnud tavaraviga võrreldes paremaid elulemustulemusi ja sellega kaasnes rohkem kõrvaltoimeid, ei soovitata seda laste ja väikelaste puhul kasutada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimit ei tohi kasutada vaheldumisi argipressiini sisaldavate teiste ravimitega, millel on erinevalt väljendatud toimetugevus (nt vasopressoorsed ühikud).

Argipressiini ei tohi katehoolamiinrefraktoorse šoki ravis manustada boolusena.

Argipressiini võib manustada üksnes hemodünaamika- ja organspetsiifiliste parameetrite hoolikal ja pideval jälgimisel.

Ravi argipressiiniga võib alustada üksnes juhul, kui hoolimata mahu piisavast asendamisest ja katehoolamiinergiliste vasopressorite manustamisest ei suudeta saavutada piisavat perfusioonirõhku.

Südame- või veresoonkonna haigustega patsientidel tuleb argipressiini kasutada eriti ettevaatlikult. Suurte argipressiiniannuste manustamine muude näidustuste korral on põhjustanud südamelihase ja soole isheemiat, südame- ja sooleinfarkti ning perfusiooni vähenemist jäsemetes.

Harvadel juhtudel võib argipressiin põhjustada vee intoksikatsiooni. Terminaalse kooma ja krampide ennetamiseks tuleb aegsasti tunda ära uimasuse, loiduse ja peavalu varased märgid.

Argipressiini tuleb kasutada ettevaatusega epilepsia, migreeni, astma, südamepuudulikkuse või mis tahes sellise seisundi esinemisel, mille korral võib rakuvälise vedeliku hulga kiire suurenemine põhjustada ohtu juba niigi ülekoormatud süsteemile.

Laste puhul ei ole positiivset kasu/riski suhet välja selgitatud. Selle näidustuse puhul ei soovitata argipressiini lastel ja vastsündinutel kasutada (vt lõik 5.1).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 ml-s, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Karbamasepiini, kloorpropamiidi, klofibraadi, karbamiidi, fludrokortisooni või tritsükliiliste antidepressantide samaaegne kasutamine võib tugevdada argipressiini antidiureetilist toimet.

Demeklotsükliini, norepinefriini, liitiumi, hepariini või alkoholi samaaegne kasutamine võib vähendada argipressiini antidiureetilist toimet.

Furosemiid suurendab vasopressiini osmolaalset kliirensit ja vähendab neerukliirensit. Kuna vasopressiini kontsentratsioonid plasmas jäävad muutumatuks, on see koostoime kliiniliselt väheoluline.

Ganglioniblokaatorid võivad põhjustada tundlikkuse märgatavat suurenemist argipressiini vasopressoorsele toimele.

Tolvaptaani ja argipressiini puhul võib väheneda mõlema diureetiline kui ka antidiureetiline toime. Vererõhku tõstvad ravimid võivad tõsta argipressiini toimet kõrgele vererõhku.

Vererõhku langetavad ravimid võivad langetada argipressiini toimet kõrgele vererõhku.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Argipressiiniga ei ole tehtud loomade reproduktsiooni uuringuid. Lähedaste ainetega tehtud reproduktiivtoksilisuse uuringutes on täheldatud aborte ja väärarenguid. Argipressiin võib raseduse ajal põhjustada emaka kokkutõmbeid ja emakasisese rõhu suurenemist ning võib vähendada emaka perfusiooni. Argipressiini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas argipressiin eritub rinnapiima ja mõjutab last. Imetavatele patsientidele tuleb argipressiini manustada ettevaatusega.

Fertiilsus

Andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõju autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringutes hinnatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Allpool loetletud kõrvaltoimetest, mis võivad olla või mida arvatakse tõenäoliselt olevat seotud argipressiini manustamisega, teatati 1588 patsiendi puhul, kellel tekkis septilisele šokile järgnenud hüpotensioon, kusjuures neist 909 patsienti osales kontrolliga kliinilistes uuringutes.

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed (esinemus alla 10%) olid järgmised: eluohtlik arütmia, mesenteriaalisheemia, sõrmede/varvaste isheemia ning äge südamelihase isheemia.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Ravi ajal Empesin'iga tekkida võivad kõrvaltoimed on kokkuvõtlikult esitatud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate kaupa:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime esinemissagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Aeg-ajalt</u> : hüponatreemia Teadmata: vee intoksikatsioon, <i>diabetes insipidus</i> pärast ravi katkestamist
Närvisüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> : värisemine, peapööritus, peavalu
Südame häired	<u>Sage</u> : arütmia, stenokardia, südamelihase isheemia <u>Aeg-ajalt</u> : südame vähenenud minutimaht, eluohtlik arütmia, südame seiskumine
Vaskulaarsed häired	<u>Sage</u> : perifeerne vasokonstriksioon, nekroos, suu ümbruse kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Aeg-ajalt</u> : bronhokonstriksioon
Seedetrakti häired	<u>Sage</u> : kõhukrambid, soole isheemia <u>Aeg-ajalt</u> : iiveldus, oksendamine, kõhupuhitus, soole nekroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> : nahanekroos, sõrmede/varvaste isheemia** <u>Aeg-ajalt</u> : higistamine, nõgestõbi
Üldised häired ja	<u>Harv</u> : varsti pärast argipressiini süstimist on täheldatud anafülaksiat

manustamiskoha reaktsioonid	(südame seiskumine ja/või šokk)
Uuringud	Aeg-ajalt: kahes kliinilises uuringus ilmnes mõnedel vasodilatoorse šokiga patsientidel ravi ajal argipressiiniga bilirubiini tõus ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine ning trombotsüütide arvu vähenemine plasmas

** Üksikutel patsientidel võib sõrmede/varvaste isheemia vajada kirurgilist sekkumist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kui tekib vee intoksikatsioon, ei tohi mingeid vedelikke manustada ning ravi argipressiiniga tuleb ajutiselt katkestada, kuni tekib polüuuria. Rasketel juhtudel võib kutsuda esile osmootse diureesi mannitooli, hüpertoonilise dekstroosi, urea abil, kas furosemiidiga või ilma.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vasopressiin ja selle analoogid, ATC-kood: H01BA01

Toimemehhanism

Argipressiin (arginiinvasopressiin) on kehaomane hormoon, millel on osmoregulaatorne, vasopressori, hemostaatiline ja kesknärvisüsteemile avalduv toime. Arginiinvasopressiini perifeerset toimet vahendavad erinevad vasopressiinireseptorid, nimelt vasopressiinireseptorid V1a, V1b ja V2. V1-retseptoreid leidub arterites ning need kutsuvad tsütoplasmaatilise ioniseeritud kaltsiumi sisalduse suurenemisega fosfatidüül-inositol-bifosfonaadi kaskaadi kaudu esile vasokonstriksiooni, mis on argipressiini peamine toime.

Vasopressiini infusiooni ajal võib vasodilatoorse šokiga (septiline, vasopleegiline ja SIRS [*systemic inflammatory response syndrome*] = süsteemne põletikuline reaktsioon) patsientidel täheldada vererõhu lineaarset reaktsiooni. Täpsemalt leidis tõendamist märkimisväärne korrelatsioon algtaseme korrigeeritud keskmise arteriaalse rõhu muutuste ja vasopressiini annuse vahel. Tõendamist leidis võrreldav märkimisväärne lineaarne suhe vasopressiini annuste ja perifeerse resistentsuse suurenemise ning ka norepinefriini vajaduse vähenemise vahel.

Kui alustati ravi vasopressiiniga ja samal ajal vähendati katehoolamiine, täheldati septilise šokiga patsientidel pulsisageduse langust. Vabatahtlikel tehtud uuringus, milles uuriti lisiinopriilile järgneva vasopressiini infusiooni toimet, langes pulsisagedus $67 \pm 6,5$ löögilt minutis $62 \pm 4,5$ löögini minutis ($p < 0,05$). Pulsisageduse ja südameindeksi vähenemist on oodata üksnes annusevahemikus 0,1 RÜ/min ja rohkem.

Kliiniline efektiivsus

Argipressiini efektiivsuse kliinilised tõendid katehoolamiinrefraktoorsele septilisele šokile järgneva hüpotensiooni näidustuse puhul põhinevad mitmete kliiniliste uuringute ja publikatsioonide analüüsil. See analüüs hõlmab kokku 1588 septilise šokiga patsienti, keda on kontrollitud tingimustes praeguseni vasopressiiniga ravitud.

Suurim uuring vasopressiini kohta septilise šoki puhul oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime uuring (uuring VASST), kus kokku 778 septilise šokiga patsienti randomiseeriti lisaks teadaolevatele vasopressoritele saama kas väikeses annuses vasopressiini (0,01 kuni 0,03 RÜ/min) või norepinefriini (5 kuni 15 µg/min). Uuringusse peeti sobivaks patsiente, kes olid 16-aastased või vanemad ja kellel oli vedelikresistentne septiline šokk, mida määratletakse vastuse puudumisena 500 ml füsioloogilisele lahusele, või vasopressorite või väikeses annuses norepinefriini kasutamise

vajadus. Patsiendid pidid olema eelneva 24 tunni jooksul saanud norepinefriini või samaväärset ravimit $\geq 5 \mu\text{g}/\text{min}$ vähemalt kuue järjestikuse tunni jooksul ning pidid olema saanud vähemalt $5 \mu\text{g}/\text{min}$ viimase tunni jooksul enne randomiseerimist või norepinefriiniga samaväärset ravimit $> 15 \mu\text{g}$ tunnis kolme järjestikuse tunni jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli surm mis tahes põhjusel ning seda hinnati 28 päeva pärast uuringuravimiga alustamist. Vasopressiini (35,4%) ja norepinefriini (39,3%) rühmade vahel märkimisväärset erinevust ei olnud (95% usaldusvahemik $-2,9\%$ kuni $+10,7\%$; $p = 0,26$). Samamoodi ei olnud märkimisväärset erinevust 90 päeva suremuse esinemissageduses (vastavalt 43,9% ja 49,6%; $p = 0,11$).

Hiljutises topeltpimedas randomiseeritud uuringus (VANISH), milles võrreldi norepinefriini algjärgus argipressiini (kuni $0,06 \text{ Ü}/\text{min}$), oli suremus argipressiini rühmas 30,9% ja norepinefriini rühmas 27,5%. Ühte või mitut tõsist kõrvaltoimet täheldati 10,7% argipressiini ja 8,3% norepinefriini kasutanud patsientidest. Neeruasendusravi oli argipressiini rühmas märkimisväärselt vähem vajalik võrreldes norepinefriini rühmaga (vastavalt 25,4% ja 35,3%).

Toime QT-le ja QTc-le

Selgus, et eksperimentaalselt suured vasopressiini annused kutsusid loomadel esile ventrikulaarseid arütmiaid. Ettenähtud annusevahemikus ja manustamisviisi (pikaajaline infusioon) puhul ei ole QT ja QTc pikenemist kirjeldatud. On kirjeldatud üksikuid *torsade de pointes* tahhükardia juhtumeid patsientidel, kes saavad söögitoru veenilaiendite verejooksude raviks soovitatud annusest üle 10 korra suuremates kogustes vasopressiini, aga lõplike järeldusi torsadogeense potentsiaalse toime kohta ei ole võimalik teha.

Lapsed

Topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (Choong et al, 2009), mis hõlmas 69 vasodilatoorse šokiga last (vanusevahemik 4 kuni 14 aastat, neist 54 septilise šokiga), sai 35 patsienti vasopressiini (algannus $0,0005 \text{ Ü}/\text{kg}/\text{min}$, mis tiitriti annuseni $0,002 \text{ Ü}/\text{kg}/\text{min}$) ja 34 sai platseebot. Esmase tulemusnäitaja (vasoaktiivsusevaba stabiilse hemodünaamika aeg; 49,7 tundi vasopressiini rühmas ja 47,1 tundi platseeborühmas) puhul ei olnud vasopressiini ja platseebo vahel erinevust ning teisese tulemusnäitaja puhul, nagu ventileerimisvabad päevad jne, suri vasopressiini rühmas 10 patsienti (30,3%) ja platseeborühmas 5 (15,6%). Ei ole selge, millisel määral oli see tulemus seotud algtaseme erinevustega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Püsi kontsentratsioon plasmas saavutati 30 min pärast annuste 10 ja $350 \mu\text{Ü}/\text{kg}/\text{min}$ (st $0,007 \dots 0,0245 \text{ RÜ}/\text{min}$) pidevat infusiooni, mis vastab poolväärtusajale alla 10 minuti. Kontsentratsioon plasmas oli selles annusevahemikus lähedane annuse lineaarsusega. Tõendamist leidis vasopressiini metabolism inimmaksa ja -neeru homogenaatides. Ligikaudu 5% argipressiini nahaalusest annusest eritub neli tundi pärast manustamist muutumatu uriiniga.

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid tehtud. Puudub teave vanuse, soo ja rassi mõju kohta farmakokineetilisele toimele. Laste kohta ei ole farmakokineetika andmeid saadaval.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süstemaatilisi uuringutulemusi mittekliinilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse kohta ei ole saadaval. Kliinilised kogemused argipressiiniga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid,

jää-äädikhape pH reguleerimiseks,
süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud.

Pärast avamist lahjendada ja kasutada kohe.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad klaasampullid (I tüüp, murdmisrõngaga ampulli kitsal osal) 2 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga.

Pakendi suurused: 5 ja 10 ampulli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Empesini kontsentraati ei tohi lahjendamata manustada.

Lahust tuleb enne kasutamist kontrollida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes. Kasutada tohib ainult selgeid ja värvituid lahuseid.

Valmistada infusioonilahus, lahjendades 2 ml kontsentraati 48 ml 9 mg/ml (0,9%) füsioloogilise lahusega (vastab 0,8 RÜ argipressiinile ml kohta). Kogumaht peab pärast lahjendamist olema 50 ml.

Ampulli kasutada üks kord, kogu järelejäänud lahus tuleb hävitada. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

963118

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.04.2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.11.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2020