

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Embesin 40 IU/2 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna ampulka s objemom 2 ml infúzneho koncentrátu obsahuje argipresín acetát, čo zodpovedá 40 IU argipresínu (to predstavuje 133 mikrogramov).

1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje argipresín acetát, čo zodpovedá 20 IU argipresínu (to predstavuje 66,5 mikrogramov).

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát. Roztok je číry, bezfarebný a bez viditeľných častíc, s pH v rozmedzí 2,5 - 4,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Embesin je indikovaný pacientom starších ako 18 rokov na liečbu hypotenzie refraktérnej na katecholamín po septickom šoku. Hypotenzia refraktérna na katecholamín je prítomná, ak napriek dostatočnej volumoterapii a podávaniu katecholamínov nemožno stabilizovať priemerný arteriálny krvný tlak na cieľové hodnoty (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Liečba argipresínom u pacientov s hypotenziou refraktérnou na katecholamín sa má pokiaľ možno začať počas prvých šiestich hodín po nástupe septického šoku alebo počas 3 hodín po nástupe u pacientov s vysokými dávkami katecholamínov (pozri časť 5.1 SmPC). Argipresín sa má podávať kontinuálnou intravenóznou infúziou v dávke 0,01 IU za minútu pomocou perfúznej/motorovej pumpy. V závislosti od klinickej odpovede možno dávku každých 15 – 20 minút zvýšiť až na 0,03 IU za minútu. U pacientov s intenzívnou starostlivosťou sú cieľové hodnoty krvného tlaku obvykle 65 – 75 mmHg. Argipresín sa má použiť iba ako doplnok ku konvenčnej vazopresorickej liečbe katecholamínmi. Dávky nad 0,03 IU za minútu sa majú podávať iba ako urgentná liečba, pretože to môže spôsobiť nekrózu čreva a kože a zvýšiť riziko zastavenia srdca (pozri časť 4.4). Dĺžka liečby sa má zvoliť podľa individuálneho klinického obrazu, no má pokiaľ možno trvať najmenej 48 hodín. Liečba argipresínom sa nesmie ukončiť náhle, ale postupne v súlade s klinickým priebehom stavu pacienta. O celkovej dĺžke liečby argipresínom rozhoduje príslušný lekár.

Dávkovanie

Rýchlosť infúzie podľa odporúčaných dávok:

Dávka Embesinu/min.	Dávka Embesinu/hod.	Rýchlosť infúzie
0,01 IU	0,6 IU	0,75 ml/hod.
0,02 IU	1,2 IU	1,50 ml/hod.
0,03 IU	1,8 IU	2,25 ml/hod.

Pediatrická populácia

Argipresín sa použil na liečbu vazodilatačného šoku u detí a dojčiat na jednotkách intenzívnej starostlivosti a počas chirurgických výkonov. Keďže argipresín v porovnaní so štandardnou liečbou nevedol ku zlepšeniu prežitia a vykazoval vyšší výskyt nežiaducich udalostí, používanie u detí a dojčiat sa neodporúča.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tento liek sa nemá používať zameniteľne s inými liekmi obsahujúcimi argipresín s rôznymi vyjadreniami sily (napríklad v jednotkách tlaku P.U. (Pressor Units))

Pri liečbe šoku refraktérneho na katecholamín sa argipresín nesmie aplikovať ako bolus.

Argipresín sa môže podávať iba pri dôkladnom a kontinuálnom sledovaní hemodynamických a orgánovo-špecifických parametrov.

Liečba argipresínom sa má začať len vtedy, ak napriek dostatočnej volumoterapii a podávaní katecholaminergných vazopresorov nie je možné udržať dostatočný perfúzny tlak.

Argipresín sa má používať s osobitnou opatrnosťou u pacientov so srdcovými alebo cievnyimi ochoreniami. Hlásilo sa, že aplikácia vysokých dávok argipresínu pri iných indikáciách spôsobila ischémiu myokardu a čriev, infarkt myokardu a čreva a znížené prekrvenie končatín.

V zriedkavých prípadoch môže argipresín spôsobiť intoxikáciu vodou. Na zabránenie vzniku terminálnej kómy a kŕčom, je potrebné včas rozpoznať skoré prejavy ako ospalosti, apatickosti a bolesti hlavy.

Argipresín sa má používať opatrne pri prítomnosti epilepsie, migrény, astmy, srdcového zlyhania alebo akéhokoľvek stavu, pri ktorom môže rýchle zvýšenie extracelulárnej vody predstavovať riziko pre už tak preťažený systém.

V pediatrickej populácii sa nepreukázala pozitívna rovnováha pomeru medzi prínosom a rizikom. Použitie argipresínu u detí a novorodencov sa v tejto indikácii neodporúča (pozri časť 5.1).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie karbamazepínu, chlórpropamínu, klofibrátu, močoviny, fludrokortizónu alebo tricyklických antidepresív môže zosilňovať antidiuretický účinok argipresínu.

Súbežné používanie demeklocyklínu, noradrenalínu, lítia, heparínu alebo alkoholu môže znížiť antidiuretický účinok argipresínu.

Furosemid zvyšuje osmotický klírens a znižuje renálny klírens vazopresínu. Keďže sa plazmatické hladiny vazopresínu nemenia, klinický význam tejto interakcie je malý.

Látky blokujúce gangliá môžu spôsobiť výrazné zvýšenie citlivosti na presorický účinok argipresínu.

Tolvaptan aj argipresín môžu znižovať ich individuálne diuretické alebo antidiuretické účinky. Liečivá na zvyšovanie krvného tlaku môžu zosilniť zvýšenie krvného tlaku vyvolané argipresínom.

Liečivá na znižovanie krvného tlaku môžu znížiť zvýšený krvný tlak vyvolaný argipresínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

S argipresínom sa nevykonali žiadne štúdie reprodukcie na zvieratách. V štúdiách reprodukčnej toxicity s príbuznými látkami sa pozorovali potraty a malformácie. Počas gravidity môže argipresín spôsobiť kontrakcie maternice a zvýšiť vnútromaternicový tlak a môže znížiť prekrvenie maternice. Argipresín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jasne nevyhnutné.

Dojčenie

Nie je známe, či sa argipresín vylučuje do materského mlieka a pôsobí na dieťa. Argipresín sa má dojčiacim pacientkam podávať s opatnosťou.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na vyhodnotenie vplyvu schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa nevykonali žiadne štúdie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie, považované za možno súvisiace alebo pravdepodobne súvisiace s podávaním argipresínu, sa hlásili u 1 588 pacientov s hypotenziou po septickom šoku, z nich bolo 909 pacientov zaradených do kontrolovaných klinických skúšaní.

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie (výskyt do 10 %) boli: Život ohrozujúca arytmia, mezenterická ischémia, digitálna ischémia a akútna ischémia myokardu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Súhrn nežiaducich reakcií, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby Embesinom je uvedený nižšie a zoradený podľa triedy orgánového systému a kategórie frekvencie výskytu.

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánového systému (SOC) podľa MedDRA	Frekvencia výskytu nežiaducej reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Menej časté</u> : hyponatriémia <u>Neznáme</u> : Intoxikácia vodou, diabetes insipidus po ukončení podávania
Poruchy nervového systému	<u>Menej časté</u> : triaška, vertigo, bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Časté</u> : arytmia, angína pectoris, myokardiálna ischémia <u>Menej časté</u> : znížený srdcový výdaj, život ohrozujúca arytmia, zastavenie srdca
Poruchy ciev	<u>Časté</u> : periférna vazokonstrikcia, nekróza, periorálna bledosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Menej časté</u> : bronchokonstrikcia

Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Časté</u> : kŕče v bruchu, črevná ischémia <u>Menej časté</u> : nevoľnosť, vracanie, plynatosť, nekróza čreva
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> : nekróza kože, digitálna ischémia** <u>Menej časté</u> : potenie, žihľavka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Zriedkavé</u> : krátko po podaní injekcie argipresínu sa pozorovala anafylaxia (zastavenie srdca a/alebo šok)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Menej časté</u> : v dvoch klinických skúšaní sa počas liečby argipresínom u niektorých pacientov s vazodilatačným šokom zistili zvýšené hladiny bilirubínu a plazmatické hladiny transamináz a znížený počet trombocytov

** U jednotlivých pacientov si môže digitálna ischémia vyžadovať chirurgický výkon.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k intoxikácii vodou, nesmú sa podávať žiadne tekutiny a liečba argipresínom sa môže dočasne prerušiť, až kým nedôjde k polyúrii. V závažných prípadoch sa môže osmotická diuréza vykonať s použitím manitolu, hypertonickej dextrózy, močoviny s furosemidom alebo bez neho.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vazopresín a analógy, ATC kód: H01BA01

Mechanizmus účinku

Argipresín (arginín-vazopresín) je endogénny hormón s osmoregulačnými, vazopresorickými, hemostatickými a centrálnymi nervovými účinkami. Periférne účinky arginín-vazopresínu sú sprostredkované rôznymi vazopresínovými receptormi, menovite V1a, V1b a V2-vazopresínovými receptormi. Receptory V1a boli objavené v artériách, ich aktivita indukuje vazokonstrikciu zvýšením cytoplazmatického ionizovaného vápnika prostredníctvom kaskády fosfatidyl-inozitol-bisfosfonátu, čo je najvýznamnejší účinok argipresínu.

U pacientov s vazodilatačným šokom (septický šok, vazoplegický šok a SIRS = syndróm systémovej zápalovej reakcie z angl. systemic inflammatory response syndrome) možno počas infúzie vazopresínu pozorovať lineárnu odpoveď krvného tlaku. Konkrétne bola preukázaná významná korelácia medzi východiskovými korigovanými zmenami stredného arteriálneho tlaku (mean arterial pressure, MAP) a dávkou vazopresínu. Je potvrdená komparatívna významná lineárna súvislosť medzi dávkami vazopresínu a zvýšením periférnej rezistencie, ako aj poklesom potreby noradrenalinu.

U pacientov so septickým šokom sa po začatí podávania vazopresínu a súbežnom znížení podávania katecholamínov pozorovalo zníženie srdcovej frekvencie. V štúdií s dobrovoľníkmi ľudí, ktorá skúmala účinok infúzie vazopresínu po podaní lizinoprilu, sa srdcové frekvencie znížili zo 67 +/- 6,5 na 62 +/- 4,5 úderov za minútu ($P < 0,05$). Supresiu srdcovej frekvencie a srdcového indexu (CI, cardiac index) možno očakávať len pri dávke v rozsahu 0,1 IU/min a vyššej.

Klinická účinnosť

Klinický dôkaz účinnosti argipresínu v indikácii potvrdenej hypotenzie po septickom šoku refraktérnom na katecholamín sa zakladá na analýze niekoľkých klinických skúšaní a publikácií. Do

tejto analýzy bolo zaradených 1 588 pacientov so septickým šokom, ktorí sa k danému dňu liečili vazopresínom za kontrolovaných podmienok.

Najväčší výskum vazopresínu pri septickom šoku sa vykonal v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní (skúšanie VASST), v ktorom bolo celkovo randomizovaných 778 pacientov so septickým šokom buď na podávanie nízkej dávky vazopresínu (0,01 až 0,03 IU/min.) alebo noradrenalínu (5 až 15 µg/min.) ako doplnok k vazopresorom podávaným nezaslepenou formou. Na zaradenie boli zvážení pacienti vo veku 16 rokov a starší, ktorí mali septický šok rezistentný proti tekutinám, definovaný ako nedostatočná odpoveď na 500 ml normálneho fyziologického roztoku, alebo sa u nich vyžadovalo podanie vazopresorov alebo nízkej dávky noradrenalínu. Pacientom bolo potrebné podať ≥ 5 µg/min. noradrenalínu alebo jeho ekvivalentné množstvo počas najmenej šiestich po sebe nasledujúcich hodín v predchádzajúcich 24 hodinách, a najmenej 5 µg/min. počas poslednej hodiny pred randomizáciou, alebo ekvivalentné množstvo noradrenalínu > 15 µg/hod. počas troch po sebe nasledujúcich hodín. Primárny koncový ukazovateľ bolo úmrtie z akejkoľvek príčiny a hodnotilo sa 28 dní po začiatku podávania skúšaného lieku. Medzi skupinami s vazopresínom (35,4 %) a noradrenalínom (39,3 %) nebol zistený významný rozdiel (95 % interval spoľahlivosti - 2,9 % až + 10,7 %, $p = 0,26$). Rovnako nebol zistený významný rozdiel v miere mortality po 90 dňoch (43,9 % respektíve 49,6 %, $p = 0,11$).

V nedávnej dvojito zaslepenej randomizovanej štúdii (VANISH) porovnávajúcej noradrenalín so skorým argipresínom (až 0,06 U/min.), bola mortalita v skupine s argipresínom 30,9 % a v skupine s noradrenalínom 27,5 %. Jedna alebo viac závažných nežiaducich udalostí sa zistilo u 10,7 % pacientov s argipresínom a u 8,3 % pacientov s noradrenalínom. V skupine s argipresínom bola v porovnaní so skupinou s noradrenalínom (25,4 % oproti 35,3 %) potrebná významne nižšia renálna náhradná liečba.

Účinky na QT a QTc interval

Experimentálne je potvrdené, že vysoké dávky vazopresínu u zvierat vyvolávajú komorové arytmie. V plánovanom rozsahu dávok a forme podávania (chronická infúzia) nie je opísané predĺženie QT a QTc intervalu. Sú opísané jednotlivé prípady tachykardií Torsade de Pointes u pacientov, ktorí dostávali vazopresín na liečbu krvácania z pažeráka, s dávkami prevyšujúcimi 10-násobok odporúčanej dávky, no konečné závery o torsadogénnom potenciáli nie je možné stanoviť.

Pediatrická populácia

V dvojito zaslepenej randomizovanej placebom kontrolovanej štúdii (Choong a kol., 2009), do ktorého bolo zaradených 69 pediatrických pacientov s vazodilatačným šokom (vekové rozpätie 4 – 14 rokov, 54 so septickým šokom), dostávalo 35 pacientov vazopresín (začiatočná dávka 0,0005 U/kg/min., postupne zvýšená až na 0,002 U/kg/min.) a 34 dostávalo placebo. V primárnom parametri účinnosti (čas dosiahnutia hemodynamickej stability bez vazoaktívnej liečby, 49,7 hodín v skupine s vazopresínom a 47,1 hodín v skupine s placebom) a v sekundárnom parametri účinnosti, ako sú napríklad dni bez dýchacieho prístroja atď., nebol žiadny rozdiel medzi vazopresínom a placebom. 10 pacientov (30,3 %) zomrelo v skupine s vazopresínom a 5 (15,6 %) v skupine s placebom. Nie je jasné, do akej miery tento výsledok súvisel s rozdielmi východiskových parametrov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Plazmatické hladiny v rovnovážnom stave sa dosiahli po 30 minútach kontinuálnej infúzie dávok v rozmedzí 10 až 350 µU/kg/min. (t.j. 0,007-0,0245 IU/min.), čo zodpovedá polčasu kratšiemu ako 10 minút. Plazmatická expozícia bola v tomto rozsahu dávok v blízkosti linearitavy dávky.

Biotransformácia

Metabolizmus vazopresínu bol dokázaný v homogenátoch pečene a obličiek ľuďí.

Na skúmanie farmakokinetiky sa nevykonali žiadne špecifické štúdie s pacientmi s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

Nie sú žiadne informácie o vplyve veku, pohlavia a rasy na farmakokinetické účinky. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu.

Eliminácia

Približne 5 % subkutánne podanej dávky argipresínu sa štyri hodiny po podaní vylúči močom v nezmenenej forme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú k dispozícii výsledky systematického výskumu týkajúce sa predklinickej bezpečnosti, toxicity pri opakovanom podaní, reprodukčnej toxicity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu. Klinické skúsenosti s použitím argipresínu nevykazujú žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný, ľadová kyselina octová na úpravu pH, voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po otvorení ihneď nariediť a použiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chlade (2°C – 8°C).

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z číreho skla (typ I s vyznačeným krúžkom na odlomenie v úzkej časti ampulky) s objemom 2 ml infúzneho koncentrátu.

Veľkosti balenia: 5 a 10 ampuliek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Koncentrát Embesinu sa nesmie podávať bez nariedenia.

Roztok je potrebné pred použitím skontrolovať, či neobsahuje viditeľné častice alebo či nie je sfarbený. Používať sa majú len číre a bezfarebné roztoky.

Pripravte infúzny roztok nariedením 2 ml koncentrátu so 48 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (čo zodpovedá 0,8 IU argipresínu na ml). Celkový objem po nariedení má byť 50 ml.

Ampulky na jednorazové použitie, akýkoľvek zvyšný roztok zlikvidujte. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH

Wintergasse 85/1B
3002 Purkersdorf
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0186/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01.júna 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023