

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Empressin 40 I.U./2 ml Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία φύσιγγα 2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει οξική αργιπρεσίνη (argipressin) που αντιστοιχεί σε 40 I.U. αργιπρεσίνης (που ισοδυναμεί με 133 μικρογραμμάρια). 1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει οξική αργιπρεσίνη που αντιστοιχεί σε 20 I.U. αργιπρεσίνης (που ισοδυναμεί με 66,5 μικρογραμμάρια).

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε ml περιέχει λιγότερο από 23 mg νατρίου. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο και απαλλαγμένο από ορατά σωματίδια με pH από 2,5 έως 4,5.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Empressin ενδείκνυται για τη θεραπεία της ανθεκτικής στην κατεχολαμίνη υπότασης μετά από σηπτικό σοκ, σε ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών. Η ανθεκτική στην κατεχολαμίνη υπόταση συμβαίνει όταν δεν μπορούν να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα στόχευσης της μέσης αρτηριακής πίεσης αίματος παρά την επαρκή αναπλήρωση όγκου και την χρήση κατεχολαμινών (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με αργιπρεσίνη στους ασθενείς με ανθεκτική στην κατεχολαμίνη υπόταση είναι προτιμότερο να ξεκινάει εντός των πρώτων έξι ωρών μετά την εκδήλωση του σηπτικού σοκ, ή εντός 3 ωρών από την εκδήλωση, για τους ασθενείς με υψηλές δόσεις κατεχολαμινών (βλ. παράγραφο 5.1). Η αργιπρεσίνη θα πρέπει να χορηγείται μέσω συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης 0,01 I.U. ανά λεπτό χρησιμοποιώντας σύριγγα / αντλία ρυθμιζόμενης παροχής. Ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση, η δόση μπορεί να αυξάνεται κάθε 15 – 20 λεπτά έως τη μέγιστη δόση των 0,03 I.U. ανά λεπτό. Για τους ασθενείς που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας, τα συνήθη επίπεδα στόχευσης της μέσης αρτηριακής πίεσης είναι 65 – 75 mmHg. Η αργιπρεσίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο επιπρόσθετα της συμβατικής θεραπείας με αγγειοσυσπαστικά φάρμακα της κατηγορίας των κατεχολαμινών. Δόσεις άνω των 0,03 I.U. ανά λεπτό θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ως θεραπεία έκτακτης ανάγκης, καθώς μπορεί να προκληθεί εντερική και δερματική νέκρωση και αύξηση του κινδύνου πρόκλησης καρδιακής ανακοπής (βλ. παράγραφο 4.4). Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να επιλέγεται σύμφωνα με την κλινική εικόνα του ασθενή, αλλά να διαρκεί κατά προτίμηση για τουλάχιστον 48 ώρες. Η θεραπεία με αργιπρεσίνη δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα, αλλά θα πρέπει να σταματάει σταδιακά, σύμφωνα με την κλινική πορεία του ασθενούς. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με αργιπρεσίνη εναπόκειται στη διακριτική ευχέρεια του υπεύθυνου θεράποντος γιατρού.

#### Δοσολογία

Τα ποσοστά έγχυσης σύμφωνα με τις συνιστώμενες δόσεις:

Δόση Empressin / min	Δόση Empressin / hour	Ρυθμός έγχυσης
0,01 I.U.	0,6 I.U.	0,75 ml / hour
0,02 I.U.	1,2 I.U.	1,50 ml / hour
0,03 I.U.	1,8 I.U.	2,25 ml / hour

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αργιπρεσίνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του αγγειοδιασταλτικού σοκ σε παιδιά και βρέφη σε μονάδες εντατικής θεραπείας και κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης. Εφόσον η αργιπρεσίνη συγκριτικά με την πρότυπη θεραπεία δεν οδήγησε στη βελτίωση της επιβίωσης και παρουσίασε υψηλά ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν συστήνεται η χρήση της σε παιδιά και βρέφη.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Αυτό το προϊόν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλάξ με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αργιπρεσίνη σε διαφορετικές μονάδες μέτρησης δόσης (π.χ., Pressor Units / P.U.).

Η αργιπρεσίνη δεν πρέπει να χορηγείται ως δόση ταχείας έγχυσης (bolus) για τη θεραπεία του ανθεκτικού στην κατεχολαμίνη σοκ.

Η αργιπρεσίνη θα χορηγείται μόνο υπό στενή και συνεχή παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και των παραμέτρων συγκεκριμένων οργάνων.

Η θεραπεία με αργιπρεσίνη θα πρέπει να ξεκινήσει μόνο εάν δεν μπορεί να διατηρηθεί μια επαρκής πίεση αιμάτωσης παρά την επαρκή αναπλήρωση όγκου και την εφαρμογή αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων της κατηγορίας των κατεχολαμινών.

Η αργιπρεσίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με καρδιακά ή αγγειακά νοσήματα. Έχει αναφερθεί ότι η εφαρμογή υψηλών δόσεων αργιπρεσίνης για άλλες θεραπευτικές ενδείξεις, μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου και του εντέρου, έμφραγμα του μυοκαρδίου και έμφραξη του εντέρου και μειωμένη αιμάτωση των άκρων.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η αργιπρεσίνη μπορεί να προκαλέσει δηλητηρίαση από νερό. Τα πρώιμα συμπτώματα υπνηλίας, αδυναμίας και πονοκεφάλων θα πρέπει να αναγνωρίζονται εγκαίρως, προκειμένου να αποφευχθεί η πρόκληση βαθέως κώματος και σπασμών.

Η αργιπρεσίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε περίπτωση παρουσίας επιληψίας, ημικρανίας, άσθματος, καρδιακής ανεπάρκειας ή σε οποιαδήποτε κατάσταση κατά την οποία μια ταχεία αύξηση του εξωκυττάριου ύδατος θα μπορούσε να καταστεί επικίνδυνη σε ένα ήδη υπερφορτωμένο σύστημα.

Στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει καταδειχθεί θετική σχέση οφέλους-κινδύνου. Δεν συνιστάται η χρήση της αργιπρεσίνης για αυτήν την θεραπευτική ένδειξη σε παιδιά και νεογνά (βλ. παράγραφο 5.1).

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, που ουσιαστικά σημαίνει ότι «δεν περιέχει νάτριο».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης, χλωροπροπαμίνης, κλοφιμπράτης, καρβαμιδίου, φλουδροκορτιζόνης ή τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών μπορεί να ενισχύσει την αντιδιουρητική δράση της αργιπρεσίνης.

Η ταυτόχρονη χρήση δεμεκλοκυκλίνης, νορεπινεφρίνης, λιθίου, ηπαρίνης ή αλκοόλης μπορεί να μειώσει την αντιδιουρητική δράση της αργιπρεσίνης.

Η φουροσεμίδη αυξάνει την ωσμωτική κάθαρση και μειώνει την κάθαρση της βασοπρεσίνης στα ούρα. Εφόσον τα επίπεδα της βασοπρεσίνης στο πλάσμα παραμένουν αμετάβλητα, η κλινική συνάφεια αυτής της αλληλεπίδρασης είναι χαμηλή.

Οι παράγοντες αποκλεισμού γαγγλίων μπορούν να προκαλέσουν μια σημαντική αύξηση της ευαισθησίας λόγω της επίδρασης από την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (pressor effect) που προκαλεί η αργιπρεσίνη.

Τόσο η τολβαπάνη όσο και η αργιπρεσίνη μπορούν να μειώσουν τα διουρητικά ή αντιδιουρητικά αποτελέσματα της άλλης.

Τα φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση μπορεί να ενισχύσουν την αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από την αργιπρεσίνη.

Τα φάρμακα μείωσης της αρτηριακής πίεσης μπορεί να μειώσουν την αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από την αργιπρεσίνη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την αργιπρεσίνη. Σε μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή με συναφείς ουσίες παρατηρήθηκαν αμβλώσεις και δυσμορφίες. Η αργιπρεσίνη μπορεί να προκαλέσει συστολές της μήτρας και αυξημένη ενδομήτρια πίεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μπορεί να μειώσει την αιμάτωση της μήτρας. Η αργιπρεσίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός και εάν απαιτείται με σαφήνεια.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η αργιπρεσίνη περνάει στο μητρικό γάλα και επηρεάζει το παιδί. Η αργιπρεσίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή στις ασθενείς που θηλάζουν.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αξιολόγησης για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται παρακάτω, θεωρούνται ότι πιθανώς ή ενδεχομένως σχετίζονται με τη χορήγηση της αργιπρεσίνης και αναφέρθηκαν από 1.588 ασθενείς που έπασχαν από υπόταση μετά από σπητικό σοκ, εκ των οποίων οι 909 έχουν συμπεριληφθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Οι πιο κοινές σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (συχνότητα εμφάνισης κάτω από 10%) ήταν: Απειλητική για τη ζωή αρρυθμία, μεσεντέρια ισχαιμία, ψηφιακή ισχαιμία και οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου.

##### Πινακοποιημένος κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Empressin συνοψίζονται παρακάτω και παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατηγορία συχνότητας.

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία οργανικού	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών
---------------------	----------------------------------

<b>συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (SOC)</b>	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	<u>Όχι συχνή</u> : υπονατρίαζία <u>Άγνωστη</u> : Δηλητηρίαση από νερό, άποιος διαβήτης μετά από διακοπή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Όχι συχνή</u> : ρίγος, ίλιγγος, πονοκέφαλος
Καρδιακές διαταραχές	<u>Συχνή</u> : αρρυθμία, στηθάγχη, ισχαιμία του μυοκαρδίου <u>Όχι συχνή</u> : μειωμένη καρδιακή παροχή, απειλητική για τη ζωή αρρυθμία, καρδιακή ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	<u>Συχνή</u> : περιφερική αγγειοσυστολή, νέκρωση, περιστοματική ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	<u>Όχι συχνή</u> : βρογχική συστολή
Γαστρεντερικές διαταραχές	<u>Συχνή</u> : κοιλιακές κράμπες, εντερική ισχαιμία <u>Όχι συχνή</u> : ναυτία, έμετος, μετεωρισμός, εντερική νέκρωση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Συχνή</u> : δερματική νέκρωση, ψηφιακή ισχαιμία** <u>Όχι συχνή</u> : εφίδρωση, κνίδωση
Γενικές διαταραχές και παθήσεις στο σημείο χορήγησης	<u>Σπάνια</u> : αναφυλαξία [καρδιακή ανακοπή ή/και σοκ (καταπληξία)] που παρατηρήθηκε λίγο μετά την ένεση αργιπρεσίνης
Έρευνες	<u>Όχι συχνή</u> : σε δύο κλινικές δοκιμές, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αργιπρεσίνη, μερικοί ασθενείς με αγγειοδιασταλτικό σοκ παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης και τρανσαμινασών στο πλάσμα και μειωμένο αριθμό θρομβοκυττάρων

\*\* Σε μεμονωμένους ασθενείς η ψηφιακή ισχαιμία μπορεί να απαιτεί χειρουργική επέμβαση.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Εάν προκληθεί δηλητηρίαση από νερό, δεν θα πρέπει να δοθούν καθόλου υγρά και η θεραπεία με αργιπρεσίνη ενδεχομένως να διακοπεί προσωρινά έως ότου εκδηλωθεί πολυουρία. Σε περιπτώσεις βαριάς μορφής, μπορεί να πραγματοποιηθεί ωσμωτική διούρηση με χρήση μαννιτόλης, υπέρτονου διαλύματος δεξτρόζης, ουρίας με ή χωρίς φουροσεμίδη.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Βαζοπρεσίνη και ανάλογα, κωδικός ATC: H01BA01

*Μηχανισμός δράσης*

Η αργιπρεσίνη (αργινίνη αγγειοπρεσίνη) αποτελεί μια ενδογενή ορμόνη που διαθέτει ωσμορρυθμιστική, αγγειοσυσπαστική, αιμοστατική ικανότητα και επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Στις επιδράσεις της αργινίνης βαζοπρεσίνης στο περιφερικό σύστημα λειτουργούν ως μεσολαβητές διάφοροι υποδοχείς της βαζοπρεσίνης, ειδικότερα, οι υποδοχείς V1a, V1b, και V2. Υποδοχείς V1 έχουν βρεθεί σε αιμοφόρα αγγεία, και προκαλούν αγγειοσύσπαση με αύξηση του κυτταροπλασματικού ιονισμένου ασβεστίου μέσω των αλυσιδωτών αντιδράσεων (καταρράκτη) της διφωσφορικής φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης, κάτι το οποίο αποτελεί την πιο εμφανή δράση της αργιπρεσίνης.

Σε ασθενείς με αγγειοδιασταλτικό σοκ (σηπτικό, αγγειοπληγικό σύνδρομο και SIRS = σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης), κατά τη διάρκεια της έγχυσης βαζοπρεσίνης, παρατηρείται μια γραμμική απόκριση της αρτηριακής πίεσης. Συγκεκριμένα, καταδείχθηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των διορθωμένων αλλαγών της MAP στην έναρξη της θεραπείας και της δόσης βαζοπρεσίνης. Καταδείχθηκε μια σημαντικά συγκρίσιμη γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων της βαζοπρεσίνης και της αύξησης των περιφερικών αντιστάσεων καθώς επίσης και της μείωσης των απαιτήσεων για νορεπινεφρίνη.

Σε ασθενείς με σηπτικό σοκ παρατηρήθηκε μείωση του καρδιακού ρυθμού μόλις ξεκίνησε η χορήγηση βαζοπρεσίνης και παράλληλη μείωση των κατεχολαμινών. Σε μια μελέτη με εθελοντές, διερευνήθηκε η δράση της έγχυσης βαζοπρεσίνης μετά από χορήγηση λισινοπρίλης, όπου οι καρδιακοί ρυθμοί μειώθηκαν από 67 +/- 6,5 σε 62 +/- 4,5 παλμούς/min (P <0,05). Η μείωση της καρδιακής συχνότητας και του καρδιακού δείκτη (CI) μπορεί να είναι αναμενόμενη μόνο σε ένα εύρος δόσης 0,1 I.U./min και άνω.

#### *Κλινική αποτελεσματικότητα*

Οι κλινικές ενδείξεις αποτελεσματικότητας της αργιπρεσίνης στην κατ' ισχυρισμό ένδειξη υπότασης μετά από σηπτικό σοκ ανθεκτικό στην κατεχολαμίνη, βασίζονται στην ανάλυση αρκετών κλινικών δοκιμών και δημοσιεύσεων. Σε αυτήν την ανάλυση έχει συμπεριληφθεί έως και σήμερα ένα σύνολο 1.588 ασθενών που έχουν υποστεί σηπτικό σοκ και οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με βαζοπρεσίνη υπό ελεγχόμενες συνθήκες.

Η μεγαλύτερης έκτασης έρευνα πάνω στην βαζοπρεσίνη σε ασθενείς με σηπτικό σοκ ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή (δοκιμή VASST), όπου ένα σύνολο 778 ασθενών με σηπτικό σοκ τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε χαμηλής δόσης βαζοπρεσίνη (0,01 έως 0,03 I.U./min) είτε νορεπινεφρίνη (5 έως 15 µg/min) επιπρόσθετα των αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων ανοικτής επισήμανσης. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 16 ετών και άνω που έπασχαν από ανθεκτικό σε υγρά σηπτικό σοκ, το οποίο ορίστηκε ως έλλειψη ανταπόκρισης σε 500 ml φυσιολογικού ορού, ή απαίτηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων ή χαμηλή δόση νορεπινεφρίνης. Οι ασθενείς έπρεπε να είχαν λάβει  $\geq 5$  µg/min νορεπινεφρίνη ή ισοδύναμο, για τουλάχιστον έξι συνεχόμενες ώρες το προηγούμενο 24ωρο και θα έπρεπε να έχουν λάβει τουλάχιστον 5 µg/min νορεπινεφρίνη εντός της προηγούμενης ώρας πριν την τυχαιοποίηση ή ισοδύναμο νορεπινεφρίνης > 15µg/hr για τρεις συνεχόμενες ώρες. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία και το οποίο αξιολογήθηκε 28 ημέρες μετά την έναρξη του φαρμάκου της μελέτης. Δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων της βαζοπρεσίνης (35,4%) και της νορεπινεφρίνης (39,3%) (95% διάστημα εμπιστοσύνης -2,9% έως +10,7%, p=0,26). Παρόμοια, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά του ποσοστού θνησιμότητας στις 90 ημέρες (43,9% και 49,6%, αντίστοιχα, p=0,11).

Σε μια πρόσφατη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη (VANISH) όπου έγινε σύγκριση της νορεπινεφρίνης με την πρόωρη χορήγηση αργιπρεσίνης (έως 0,06 U/min), η θνησιμότητα στην ομάδα της αργιπρεσίνης ήταν 30,9% και στην ομάδα της νορεπινεφρίνης ήταν 27,5%. Ένα ή περισσότερα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα διαπιστώθηκαν στο 10,7 % των ασθενών που έλαβαν αργιπρεσίνη και στο 8,3% των ασθενών που έλαβαν νορεπινεφρίνη. Στην ομάδα της αργιπρεσίνης η ανάγκη για νεφρική θεραπεία αντικατάστασης ήταν σημαντικά μικρότερη σε σύγκριση με την ομάδα της νορεπινεφρίνης (25,4% έναντι 35,3%).

#### *Επιδράσεις στην QT και QTc*

Υψηλές δόσεις βαζοπρεσίνης έδειξαν ότι προκαλούν κοιλιακές αρρυθμίες σε πειραματόζωα. Στο προοριζόμενο εύρος δοσολογίας και στην μορφή εφαρμογής (χρόνια έγχυση) δεν περιγράφεται η παράταση του διαστήματος QT και QTc. Έχουν περιγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsades des Pointes) που έλαβαν βαζοπρεσίνη για τη θεραπεία αιμορραγιών κιστών του οισοφάγου με δόσεις που υπερβαίνουν κατά 10 φορές το συνιστώμενο επίπεδο, αλλά δεν είναι δυνατή η λήψη τελικών συμπερασμάτων σχετικά με το ενδεχόμενο πρόκλησης πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsadogenic effect).



### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Choong et al, 2009) στην οποία συμπεριλήφθηκαν 69 παιδιατρικοί ασθενείς με αγγειοδιασταλτικό σοκ (ηλικιακό εύρος 4 – 14 ετών, 54 με σηπτικό σοκ), 35 ασθενείς έλαβαν βαζοπρεσίνη (δόση έναρξης 0,0005 U/kg/min με αύξηση της δοσολογίας έως και 0,002 U/kg/min) και 34 εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ της βαζοπρεσίνης και του εικονικού φαρμάκου στην πρωτεύουσα παράμετρο αποτελεσματικότητας (χρόνος αιμοδυναμικής σταθερότητας χωρίς την ανάγκη άλλων αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, 49,7 ώρες στην ομάδα της αγγειοπρεσίνης και 47,1 ώρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) και στη δευτερεύουσα παράμετρο αποτελεσματικότητας όπως τις μέρες χωρίς αναπνευστήρα κ.α. 10 ασθενείς (30,3 %) απεβίωσαν στην ομάδα της βαζοπρεσίνης, 5 (15,6 %) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν είναι ξεκάθαρο σε ποιο βαθμό αυτό το αποτέλεσμα είχε σχέση με τις διαφορές των δύο ομάδων κατά την έναρξη της θεραπείας.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν μετά από συνεχή έγχυση δόσεων από 10 έως 350 μU/kg/min για 30 λεπτά (δηλ. 0,007-0,0245 I.U./min), το οποίο αντιστοιχεί σε μια ημιζωή μικρότερη των 10 λεπτών. Σε αυτό το εύρος δοσολογίας η έκθεση στο πλάσμα ήταν κοντά στη γραμμική δοσολόγηση. Ο μεταβολισμός της βαζοπρεσίνης καταδείχθηκε σε ομογενοποιημένο ανθρώπινο ήπαρ και νεφρό. Περίπου 5% της υποδόριας δόσης αργιπρεσίνης απεκκρίνεται χωρίς καμία μεταβολή στα ούρα 4 ώρες μετά την εφαρμογή.

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες διερεύνησης της φαρμακοκινητικής στους ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της ηλικίας, του φύλου και της φυλής στα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα συστηματικής έρευνας αναφορικά με την προκλινική ασφάλεια, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, την τοξικότητα στην αναπαραγωγή, τη γονιδοτοξικότητα και το ενδεχόμενο καρκινογένεσης. Κλινικές εμπειρίες με τη χρήση της αργιπρεσίνης δεν δείχνουν κάποιο συγκεκριμένο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο, κρυσταλλικό οξικό οξύ για ρύθμιση του pH, ύδωρ ενέσιμο.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

18 μήνες.

Μόλις ανοιχτεί, αραιώστε και χρησιμοποιήστε αμέσως.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αποθηκεύστε στο ψυγείο (2°C – 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διαυγείς γυάλινες φύσιγγες (Τύπου I, με χαραγμένο δακτύλιο στο στενότερο μέρος της φύσιγγας) με 2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Μεγέθη συσκευασίας: 5 και 10 φύσιγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το πυκνό διάλυμα Empressin δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς αραίωση.

Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται για εμφανή σωματίδια και αποχρωματισμό πριν τη χρήση. Μόνο διαυγή και άχρωμα διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Παρασκευάστε ένα διάλυμα προς έγχυση αραιώνοντας 2 ml πυκνού διαλύματος με 48 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (ισοδυναμεί με 0,8 I.U. αργιπρεσίνης ανά ml). Ο συνολικός όγκος μετά την αραίωση θα πρέπει να είναι 50 ml.

Φύσιγγες μίας χρήσης. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο του διαλύματος. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{μήνας EEEE}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]