FASS

Empressin

Rx EF

AOP Orphan Pharmaceuticals

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 40 IE/2 ml

(Lösningen är klar, färglös och fri från synliga partiklar och har ett pH-värde på mellan 2,5 och 4,5.)

Vasopressin och analoger.

Aktiv substans:

Argipressin

ATC-kod:

H01BA01

Läkemedel från AOP Orphan Pharmaceuticals omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-12-18.

Indikationer

Empressin är avsett för behandling av katekolaminrefraktär hypotoni i samband med septisk chock hos patienter över 18 år. Katekolaminrefraktär hypotoni föreligger om det genomsnittliga artärtrycket inte kan stabiliseras till målvärdet trots tillräcklig

volymsubstitution och användning av katekolaminer (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Administreringssätt

Behandling med argipressin till patienter med katekolaminrefraktär hypotoni ska helst påbörjas inom de första sex timmarna efter septisk chock, eller inom 3 timmar efter debuten om patienten står på höga doser katekolaminer (se avsnitt Farmakodynamik).

Argipressin ska administreras som kontinuerlig intravenös infusion av 0,01 IE per minut, givet med en infusionspump/sprutpump. Beroende på den kliniska responsen kan dosen ökas var 15–20 minut upp till 0,03 IE per minut. För patienter under intensivvård är det normala målvärdet för blodtrycket 65–75 mmHg. Argipressin ska endast användas som tillägg till konventionell vasopressorbehandling med katekolaminer. Doser över 0,03 IE per minut ska endast administreras som akut behandling, eftersom det kan orsaka tarm- och hudnekros samt öka risken för hjärtstopp (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Behandlingstiden ska anpassas efter den individuella kliniska bilden, men ska helst vara minst 48 timmar. Behandling med argipressin får inte avbrytas plötsligt utan ska trappas ned med hänsyn tagen till det kliniska sjukdomsförloppet. Den totala varaktigheten för behandlingen med argipressin avgörs av ansvarig läkare.

Dosering

Infusionshastighet efter rekommenderade doser:

Dos Empressin/min	Dos Empressin/timme	Infusionshastighet
0,01 IE	0,6 IE	0,75 ml/timme
0,02 IE	1,2 IE	1,50 ml/timme
0,03 IE	1,8 IE	2,25 ml/timme

Pediatrisk population

Argipressin har använts för behandling av vasodilatorisk chock hos barn och spädbarn vid intensivvård och under operation. Eftersom argipressin i jämförelse med standardbehandling inte resulterade i förbättrad överlevnad samtidigt som biverkningsfrekvensen ökade, rekommenderas inte användning till barn och spädbarn.

Varningar och försiktighet

Denna produkt ska inte användas omväxlande med andra läkemedel som innehåller argipressin vars styrka uttrycks i andra enheter (till exempel pressorenheter P.U.).

Argipressin får inte administreras som bolus för behandling av katekolaminrefraktär chock.

Argipressin får endast administreras under noggrann och kontinuerlig övervakning av hemodynamiska och organspecifika parametrar.

Behandlingen med argipressin ska endast inledas om det inte går att bibehålla tillräckligt högt perfusionstryck trots adekvat volymsubstitution och användning av katekolaminerga vasopressorer.

Argipressin ska användas med särskild försiktighet till patienter med hjärt- eller kärlsjukdomar. Användning av höga argipressindoser på andra indikationer har rapporterats orsaka myokard- och tarmischemi, hjärt- och tarminfarkt samt nedsatt perfusion av extremiteterna.

Argipressin kan i sällsynta fall orsaka vattenintoxikation. Tidiga tecken som sömnighet, håglöshet och huvudvärk ska uppmärksammas i tid för att förhindra dödlig koma och kramper. Argipressin ska användas med försiktighet vid epilepsi, migrän, astma, hjärtsvikt eller något tillstånd där en snabb ökning av extracellulär vätska kan utgöra en risk för ett redan överbelastat system. Ett positivt nytta-riskförhållande har inte påvisats i den pediatriska populationen. Användning av argipressin på denna indikation till barn och nyfödda rekommenderas inte (se avsnitt Farmakodynamik).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Interaktioner

Samtidig användning av karbamazepin, klorpropamid, klofibrat, karbamid, fludrokortison eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan förstärka den antidiuretiska effekten av argipressin.

Samtidig användning av demeklocyklin, noradrenalin, litium, heparin eller alkohol kan minska den antidiuretiska effekten av argipressin.

Furosemid ökar osmolär clearance och minskar renal clearance av vasopressin. Eftersom plasmakoncentrationerna av vasopressin förblir oförändrade har denna interaktion liten klinisk betydelse.

Ganglionblockerande medel kan orsaka en betydande ökning av känsligheten för pressoreffekten från argipressin.

Tolvaptan och argipressin kan båda minska deras individuella diuretiska eller antidiuretiska effekter. Blodtryckshöjande läkemedel kan förstärka den blodtryckshöjning som induceras av argipressin.

Blodtryckssänkande läkemedel kan minska den blodtryckshöjning som induceras av argipressin.

Graviditet

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med argipressin. I reproduktionstoxicitetsstudier med besläktade substanser observerades aborter och missbildningar. Argipressin kan orsaka livmoderkontraktioner och ökat intrauterint tryck under graviditeten och kan minska uterinperfusion. Argipressin ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om argipressin passerar över till bröstmjölk och påverkar barnet. Argipressin ska ges med försiktighet till ammande patienter.

Fertilitet

Inga data tillgängliga.

Trafik

Inga studier har gjorts för att utvärdera påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna som anges nedan, som anses vara möjligen eller sannolikt relaterade till administrering av argipressin, rapporterades hos 1 588 patienter som led av hypotoni efter septisk chock, varav 909 patienter har deltagit i kontrollerade kliniska prövningar. De vanligaste allvarliga biverkningarna (incidens under 10 %) var: livshotande arytmi, mesenterisk ischemi, digital ischemi och akut myokardischemi.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som kan uppstå under behandling med Empressin sammanfattas nedan och presenteras efter organklass och frekvenskategori.
Mycket vanliga (≥1/10)
Vanliga (≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA-systemorganklass (SOC)	Biverkningsfrekvens
Metabolism och nutrition	*Mindre vanliga:* hyponatremi *Ingen känd frekvens:* Vattenintoxikation, diabetes insipidus efter behandlingsavbrott
Centrala och perifera nervsystemet	*Mindre vanliga:* tremor, yrsel, huvudvärk

Hjärtat	*Vanliga:* arytmi, angina pectoris, myokardischemi *Mindre vanliga:* sänkt hjärtminut volym, livshotande arytmi, hjärtstopp
Blodkärl	*Vanliga:* perifer vasokonstriktion, nekros, perioral blekhet
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	*Mindre vanliga:* bronksammandragning
Magtarmkanalen	*Vanliga:* magkramper, intestinal ischemi *Mindre vanliga:* illamående, kräkningar, flatulens, tarmnekros
Hud- och subkutan vävnad	*Vanliga:* hudnekros, digital ischemi* *Mindre vanliga:* svettning, urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	*Sällsynta:* anafylaxi (hjärtstopp och/eller chock) har observerats strax efter injektion av argipressin
Undersökningar och provtagningar	*Mindre vanliga:* i två kliniska prövningar uppvisade vissa patienter med vasodilatorisk chock ökade plasmanivåer av bilirubin och transaminas och minskat trombocytantal under behandling med argipressin

* Digital ischemi kan kräva kirurgiskt ingrepp hos enstaka patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Om vattenintoxikation inträffar får inga vätskor ges och argipressinbehandlingen kan tillfälligt avbrytas tills polyuri uppstår. I svåra fall kan en osmotisk diures utföras med användning av mannitol, hyperton dextros, urea med eller utan furosemid.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Argipressin (argininvasopressin) är ett endogent hormon med osmoregulatoriska, vasopressoriska och hemostatiska effekter samt effekter på det centrala nervsystemet. Perifera effekter av argininvasopressin medieras av olika vasopressinreceptorer, nämligen V1a-, V1b- och V2-vasopressinreceptorer. V1a-receptorer har hittats i arteriella blodkärl och deras aktivering inducerar vasokonstriktion genom en ökning av joniserat kalcium i cytoplasma via fosfatidyl-inositol-bisfosfonatkaskaden, som är den mest framträdande effekten av argipressin.

Under vasopressininfusionen kan en linjär blodtrycksrespons ses hos patienter i vasodilatorisk chock (septisk chock, vasoplegisk chock och SIRS = systemiskt inflammatoriskt responssyndrom). Specifikt påvisades en signifikant korrelation mellan förändringar i baslinjekorrigerade medelartärtryck (MAP) och vasopressindosen. Ett jämförbart signifikant linjärt förhållande kunde påvisas mellan vasopressindoser och ökad perifer resistens liksom ett minskat behov av noradrenalin.
En minskning av hjärtfrekvensen har observerats hos patienter med septisk chock medan vasopressin sattes in och katekolaminer minskades parallellt. I en studie med försökspersoner där man undersökte effekten av vasopressininfusion efter lisinopril minskade hjärtfrekvensen från 67 +/- 6,5 till 62 +/- 4,5 slag/min (P <0,05). En minskning av hjärtfrekvens och hjärtindex (CI) kan endast förväntas i ett dosintervall på 0,1 IE/min och högre.

Klinisk effekt
Det kliniska beviset på effekten av argipressin vid indikationen hypotoni efter katekolaminrefraktär septisk chock baseras på analys av flera kliniska prövningar och publikationer. Hittills har totalt 1 588 patienter med septisk chock, som har behandlats med vasopressin under kontrollerade förhållanden, inkluderats i denna analys.
Den största undersökningen av vasopressin vid septisk chock var en multicenter, randomiserad, dubbelblind (VASST-studie), där totalt 778 patienter med septisk chock randomiserades till att få antingen vasopressin i låg dos (0,01 till 0,03 IE/min) eller noradrenalin (5 till 15 µg/min) som tillägg till andra kända vasopressorer. Patienter som var 16 år eller äldre och hade septisk chock som var resistent mot vätsketillförsel, definierat som avsaknad av respons på 500 ml normal koksaltlösning, eller

behövde vasopressorer eller låg dos av noradrenalin, övervägdes för inskrivning. Patienterna måste ha fått ≥5 µg/min noradrenalin eller motsvarande under minst sex timmar i följd under de föregående 24 timmarna och ha fått minst 5 µg/min inom den senaste timmen före randomisering eller noradrenalinekvivalent > 15 µg/h i tre på varandra följande timmar. Primärt effektmått var dödsfall oavsett orsak och bedömdes 28 dagar efter att studieläkemedlet sattes in. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan vasopressin (35,4 %) och noradrenalin (39,3 %) (95 % konfidensintervall -2,9 % till +10,7 %, p = 0,26). Likaså fanns det ingen signifikant skillnad i dödligheten vid 90 dagar (43,9 % respektive 49,6 %, p = 0,11).
I en nyligen genomförd dubbelblind randomiserad studie (VANISH) som jämförde noradrenalin med tidigt argipressin (upp till 0,06 IE/min) var dödligheten i argipressin-gruppen 30,9 % och i noradrenalin-gruppen 27,5 %. En eller flera allvarliga biverkningar observerades hos 10,7 % av patienterna som fick argipressin och 8,3 % av patienterna som fick noradrenalin. Signifikant mindre njurersättningsterapi var nödvändig i argipressin-gruppen jämfört med i noradrenalin-gruppen (25,4 % mot 35,3 %).

Effekter på QT och QTc
Experimentellt höga doser vasopressin visades inducera ventrikulära arytmier hos djur. I det avsedda dosområdet och administreringsform (kontinuerlig infusion) beskrivs inte förlängning av QT och QTc. Enstaka fall av torsades de pointes-takykardier hos patienter som fick vasopressin för behandling av blödande esofagusvaricer med doser över 10 gånger den rekommenderade nivån har beskrivits, men inga slutliga slutsatser om den torsadogena potentialen är möjliga.

Pediatrisk population
I en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie (Choong et al, 2009) som inkluderade 69 barn med vasodilatorisk chock (åldersintervall 4–14 år, 54 med septisk chock) fick 35 patienter vasopressin (startdos på 0,0005 IE/kg/min upptitrerad upp till 0,002 IE/kg/min) och 34 fick placebo. Det fanns ingen skillnad mellan vasopressin och placebo för den primära effektparametern (tid med vasoaktiv fri hemodynamisk stabilitet, 49,7 timmar i vasopressingruppen och 47,1 timmar i placebogruppen) och i sekundära effektparametrar såsom ventilatorfria dagar, osv. 10 patienter (30,3 %) avled i vasopressingruppen, och 5 (15,6 %) i placebogruppen. Det är oklart i vilken grad detta resultat var relaterat till variationer i baslinjen.

Farmakokinetik

Absorption
Stabila plasmanivåer uppnåddes efter 30 min kontinuerlig infusion av doser mellan 10 och 350 µIE/kg/min (d.v.s. 0,007–0,0245 IE/min), vilket motsvarar en halveringstid på mindre än 10 minuter. Plasmaexponeringen var nära doslinjär i detta dosintervall.

Metabolism
Vasopressinmetabolism kunde påvisas hos mänskliga lever- och njurhomogenat.

Inga specifika studier genomfördes för att undersöka farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.
Det finns ingen information om hur ålder, kön och ras inverkar på farmakokinetiska effekter. Inga farmakokinetiska-data finns tillgängliga för den pediatriska populationen.

Eliminering
Cirka 5 % av en subkutan dos av argipressin utsöndras oförändrad via urinen fyra timmar efter administering.

Prekliniska uppgifter

Systematiska forskningsresultat om preklinisk säkerhet, allmäntoxicitet , reproduktionseffekter, genotoxicitet och karcinogenicitet är inte tillgängliga. De kliniska erfarenheterna av användning av argipressin visar inte några särskilda risker för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ampull med 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller argipressinacetat motsvarande 40 IE argipressin (motsvarar 133 mikrogram).
1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller argipressinacetat motsvarande 20 IE argipressin (motsvarar 66,5 mikrogram).

Hjälpämne med känd effekt: Varje ml innehåller mindre än 23 mg natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, koncentrerad ättiksyra för pH-justering, vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Efter öppnandet ska läkemedlet spädas och användas omedelbart.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Särskilda anvisningar för destruktion

Empressinkoncentrat får inte administreras utan spädning.

Lösningen ska kontrolleras med avseende på synliga partiklar och missfärgning före användning. Endast klara och färglösa lösningar ska användas.

Bered en infusionslösning genom att späda 2 ml av koncentratet med 48 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (motsvarande 0,8 IE argipressin per ml). Den totala volymen efter spädning ska vara 50 ml.

Engångsampuller, kassera eventuell kvarvarande lösning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning. Lösningen är klar, färglös och fri från synliga partiklar och har ett pH-värde på mellan 2,5 och 4,5.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 40 IE/2 ml Lösningen är klar, färglös och fri från synliga partiklar och har ett pH-värde på mellan 2,5 och 4,5.
10 x 2 milliliter ampull (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF