

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Empressine 40 I.E./2 ml, concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ampul met 2 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat argipressineacetaat corresponderend met 40 I.E. argipressine (overeenkomend met 133 microgram).

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat argipressineacetaat corresponderend met 20 I.E. argipressine (overeenkomend met 66,5 microgram).

Hulpstoffen met bekend effect: elke ml bevat minder dan 23 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie. De oplossing is helder, kleurloos en vrij van zichtbare deeltjes en heeft een pH tussen 2,5–4,5.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Empressine is geïndiceerd voor de behandeling van catecholamine-refractaire hypotensie na septische shock bij patiënten ouder dan 18 jaar. Catecholamine-refractaire hypotensie is aanwezig als de gemiddelde arteriële bloeddruk niet op de doelwaarde kan worden gestabiliseerd ondanks adequate volumesubstitutie en toepassing van catecholaminen (zie rubriek 5.1).

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

##### Wijze van toediening

De therapie met argipressine bij patiënten met catecholamine-refractaire hypotensie wordt bij voorkeur gestart binnen de eerste zes uur na aanvang van de septische shock, of binnen 3 uur na aanvang bij patiënten die worden behandeld met hoge doses catecholaminen (zie rubriek 5.1). Argipressine dient te worden toegediend via continue intraveneuze infusie van 0,01 I.E. per minuut met behulp van een perfusor/motorpomp. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis elke 15–20 minuten worden verhoogd tot 0,03 I.E. per minuut. Voor intensivecarepatiënten is de gebruikelijke doelbloeddruk 65–75 mmHg. Argipressine mag alleen worden gebruikt naast conventionele vasopressortherapie met catecholaminen. Doses boven 0,03 I.E. per minuut mogen alleen worden toegepast als noodbehandeling, aangezien dit darm- en huidnecrose kan veroorzaken en het risico op hartstilstand kan verhogen (zie rubriek 4.4). De behandelingsduur dient te worden gekozen op basis van het individuele klinische beeld, maar de behandeling dient bij voorkeur ten minste 48 uur te duren. De behandeling met argipressine mag niet abrupt worden stopgezet, maar dient te worden afgebouwd overeenkomstig het klinische beloop bij de patiënt. De totale duur van de behandeling met argipressine wordt bepaald door de verantwoordelijke arts.

##### Dosering

Infusiesnelheden overeenkomstig de aanbevolen doses:

Dosis Empressine/min	Dosis Empressine/uur	Infusiesnelheid
0,01 I.E.	0,6 I.E.	0,75 ml/uur
0,02 I.E.	1,2 I.E.	1,50 ml/uur
0,03 I.E.	1,8 I.E.	2,25 ml/uur

#### Pediatrische patiënten

Argipressine is gebruikt voor de behandeling van vasodilatatoire shock bij kinderen en zuigelingen in intensiverecare-units en tijdens chirurgie. Aangezien argipressine in vergelijking met de standaardbehandeling niet in een verbetering van de overleving resulteerde en hogere frequenties van ongewenste voorvallen liet zien, wordt het gebruik bij kinderen en zuigelingen niet aanbevolen.

#### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Dit product is niet inwisselbaar met andere geneesmiddelen die argipressine bevatten met andere sterkteaanduidingen (bijvoorbeeld Pressor Units, PU).

Argipressine mag niet worden toegediend als bolus voor de behandeling van catecholamine-refractaire shock.

Argipressine mag alleen worden toegediend onder nauwlettende en continue controle van hemodynamische en orgaanspecifieke parameters.

De therapie met argipressine mag alleen worden gestart als onvoldoende perfusiedruk kan worden gehandhaafd ondanks adequate volumesubstitutie en toepassing van catecholaminerger vasopressoren.

Argipressine dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hart- of vaatziekten. Over de toepassing van hoge argipressinedoses voor andere indicaties is gemeld dat dit myocard- en darmischemie, myocard- en darminfarct en verminderde perfusie van de extremiteiten veroorzaakt.

Argipressine kan in zeldzame gevallen waterintoxicatie veroorzaken. De vroege tekenen van sufheid, lusteloosheid en hoofdpijn dienen tijdig te worden herkend om terminaal coma en convulsies te voorkomen. Argipressine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij aanwezigheid van epilepsie, migraine, astma, hartfalen of elke toestand waarin een snelle toename van extracellulair water een gevaar kan opleveren voor een reeds overbelast systeem.

Bij pediatrie patiënten is geen positieve baten-risicoverhouding aangetoond. Het gebruik van argipressine voor deze indicatie bij kinderen en pasgeborenen wordt niet aangeraden (zie rubriek 5.1).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van carbamazepine, chloorpropamide, clofibraat, carbamide, fludrocortison of tricyclische antidepressiva kan het antidiuretische effect van argipressine versterken.

Gelijktijdig gebruik van demeclocycline, norepinefrine, lithium, heparine of alcohol kan het antidiuretische effect van argipressine verminderen.

Furosemide verhoogt de osmolare klaring en verlaagt de renale klaring van vasopressine. Aangezien de plasmaconcentraties van vasopressine ongewijzigd blijven, is de klinische relevantie van deze interactie laag.

Ganglionblokkerende middelen kunnen een aanmerkelijke toename in gevoeligheid voor het pressoreffect van argipressine veroorzaken.

Tolvaptan en argipressine kunnen beide hun afzonderlijke diuretische of antidiuretische effecten verminderen.

Bloeddrukverhogende geneesmiddelen kunnen de door argipressine geïnduceerde bloeddrukverhoging versterken.

Bloeddrukverlagende geneesmiddelen kunnen de door argipressine geïnduceerde bloeddrukverhoging verminderen.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen voortplantingsonderzoeken bij dieren uitgevoerd met argipressine. In onderzoeken naar reproductietoxiciteit met verwante stoffen werden abortussen en misvormingen waargenomen. Argipressine kan uteruscontracties en verhoogde intra-uteriene druk veroorzaken tijdens de zwangerschap en kan de uteriene perfusie verminderen. Argipressine mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of argipressine in de moedermelk wordt uitgescheiden en consequenties heeft voor het kind. Argipressine dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hieronder vermelde bijwerkingen, die worden geacht mogelijk of waarschijnlijk verband te houden met de toediening van argipressine, werden gemeld bij 1588 patiënten met hypotensie na septische shock van wie 909 patiënten werden opgenomen in gecontroleerde klinische onderzoeken.

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen (incidentie onder 10%) waren: levensbedreigende aritmie, mesenterische ischemie, digitale ischemie en acute myocardiischemie.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die tijdens behandeling met Empressine kunnen optreden zijn hieronder samengevat en worden gepresenteerd op basis van systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie.

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA</b>	<b>Frequentie van bijwerking</b>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Soms</u> : hyponatriëmie Onbekend: waterintoxicatie, diabetes insipidus na stopzetting

Zenuwstelselaandoeningen	<u>Soms</u> : tremor, vertigo, hoofdpijn
Hartaandoeningen	<u>Vaak</u> : aritmie, angina pectoris, myocardische <u>Soms</u> : verlaagd hartminuutvolume, levensbedreigende aritmie, hartstilstand
Bloedvataandoeningen	<u>Vaak</u> : perifere vasoconstrictie, necrose, periorale bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Soms</u> : bronchoconstrictie
Maagdarmstelselaandoeningen	<u>Vaak</u> : buikkrampen, darmische mie <u>Soms</u> : misselijkheid, braken, flatulentie, darmnecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Vaak</u> : huidnecrose, digitale ischemie** <u>Soms</u> : zweten, urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zelden</u> : kort na injectie van argipressine is anafylaxie (hartstilstand en/of shock) waargenomen
Onderzoeken	<u>Soms</u> : in twee klinische onderzoeken vertoonden sommige patiënten met vasodilatatoire shock verhoogde plasmaconcentraties van bilirubine en transaminase en verminderde trombocytentellingen tijdens therapie met argipressine

\*\* Digitale ischemie kan bij individuele patiënten chirurgische interventie nodig maken.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Als waterintoxicatie optreedt, mogen geen vloeistoffen worden toegediend en kan de argipressinetherapie tijdelijk worden onderbroken totdat polyurie optreedt. In ernstige gevallen kan osmotische diurese worden uitgevoerd met behulp van mannitol, hypertone dextrose, ureum met of zonder furosemide.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vasopressine en analogen, ATC-code: H01BA01

#### *Werkingsmechanisme*

Argipressine (arginine-vasopressine) is een endogeen hormoon met osmoregulerende, vasopressieve, hemostatische en CZS-effecten. Perifere effecten van arginine-vasopressine worden gemedieerd door verschillende vasopressinereceptoren, namelijk V1a-, V1b-, en V2-vasopressine-receptoren. V1a-receptoren zijn aangetroffen in arteriële bloedvaten en hun activatie induceert vasoconstrictie door een toename in cytoplasmatisch geïoniseerd calcium via de fosfatidyl-inositol-bisfosfaatcascade, wat het meest prominente effect van argipressine is.

Tijdens infusie van vasopressine kan een lineaire bloeddrukrespons worden waargenomen bij patiënten in vasodilatatoire shock (septische shock, vasoplegische shock en SIRS = 'systemic inflammatory response syndrome'). Specifiek was een significante correlatie aantoonbaar tussen baseline-gecorrigeerde veranderingen in de gemiddelde arteriële druk (MAP) en de dosis vasopressine. Een vergelijkbare significante lineaire relatie was aantoonbaar tussen doses vasopressine en de toename in perifere weerstand alsmede de afname in norepinefrinebehoefte.

Er is een afname in de hartfrequentie waargenomen bij patiënten met septische shock terwijl tegelijkertijd vasopressine werd geïnitieerd en catecholaminen werden verminderd. In een onderzoek bij menselijke vrijwilligers naar het effect van vasopressine-infusie na lisinopril verminderden de hartfrequenties van 67 +/-

6,5 naar 62 +/- 4,5 slagen/min ( $P < 0,05$ ). Een onderdrukking van de hartfrequentie en de cardiale index (CI) is alleen te verwachten bij een dosisbereik van 0,1 IE/min en hoger.

#### *Klinische werkzaamheid*

Het klinische bewijs voor werkzaamheid van argipressine bij de geclaimde indicatie van hypotensie na catecholamine-refractaire septische shock is gebaseerd op analyse van verschillende klinische onderzoeken en publicaties. In deze analyse zijn in totaal 1588 patiënten met septische shock opgenomen die tot nu toe onder gecontroleerde omstandigheden met vasopressine zijn behandeld.

Het grootste onderzoek naar vasopressine bij septische shock was een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (VASST-onderzoek), waarbij in totaal 778 patiënten met septische shock werden gerandomiseerd naar ofwel laaggedoseerde vasopressine (0,01 tot 0,03 IE/min) ofwel norepinefrine (5 tot 15 µg/min) naast open-label vasopressoren. Patiënten die voor inschrijving werden overwogen waren 16 jaar of ouder en hadden septische shock die resistent was tegen vloeistoffen, gedefinieerd als gebrek aan respons op 500 ml normale zoutoplossing, of met noodzaak van vasopressoren of laaggedoseerde norepinefrine. Patiënten moesten  $\geq 5$  µg/min norepinefrine of equivalent hebben gekregen gedurende ten minste zes opeenvolgende uren in de voorafgaande 24 uur en moesten ten minste 5 µg/min hebben gekregen binnen het laatste uur voorafgaand aan randomisatie of norepinefrine of equivalent  $>15$  µg/uur gedurende drie opeenvolgende uren. Het primaire eindpunt was overlijden (door welke oorzaak dan ook) en werd 28 dagen na initiatie van het onderzoeksgeneesmiddel beoordeeld. Er was geen significant verschil tussen de groep met vasopressine (35,4%) en de groep met norepinefrine (39,3%) (95%-betrouwbaarheidsinterval -2,9% tot +10,7%;  $p = 0,26$ ). Er was eveneens geen significant verschil in het sterftepercentage na 90 dagen (respectievelijk 43,9% en 49,6%;  $p = 0,11$ ).

In een recent dubbelblind gerandomiseerd onderzoek (VANISH) waarin norepinefrine werd vergeleken met vroeg toegediende argipressine (tot 0,06 E/min) was de sterfte in de groep met argipressine 30,9% en in de groep met norepinefrine 27,5%. Er werden een of meer ernstige ongewenste voorvallen waargenomen bij 10,7% van de met argipressine en 8,3% van de met norepinefrine behandelde patiënten. Er was significant minder nierfunctievervangende therapie nodig in de argipressinegroep in vergelijking met de norepinefrinegroep (25,4% vs. 35,3%).

#### *Effecten op QT en QTc*

Experimenteel hoge doses vasopressine bleken bij dieren ventriculaire aritmieën te induceren. Bij het beoogde dosisbereik en de beoogde toedieningsvorm (chronische infusie) is geen QT- en QTc-verlenging beschreven. Er zijn incidentele gevallen beschreven van torsade de pointes-tachycardie bij patiënten die vasopressine kregen voor de behandeling van slokdarmvarixbloedingen met doses van meer dan 10 keer het aanbevolen niveau, maar definitieve conclusies over het torsadogene potentieel zijn niet mogelijk.

#### *Pediatrische patiënten*

In een dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek (Choong et al, 2009) onder 69 pediatrische patiënten met vasodilatatoire shock (leeftijdsgerechtigd 4–14 jaar, 54 met septische shock), kregen 35 patiënten vasopressine (startdosis van 0,0005 E/kg/min omhoog getitreerd tot 0,002 E/kg/min) en 34 kregen placebo. Er was geen verschil tussen vasopressine en placebo in de primaire werkzaamheidsparameter (tijd tot hemodynamische stabiliteit zonder vasoactieve middelen, 49,7 uur in de vasopressinegroep en 47,1 uur in de placebogroep) en in secundaire werkzaamheidsparameters zoals beademingsapparaatvrije dagen etc. 10 patiënten (30,3 %) overleden in de vasopressinegroep, 5 (15,6 %) in de placebogroep. Het is onduidelijk in welke mate dit resultaat verband hield met baseline-verschillen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### *Absorptie*

'Steady state'-plasmaconcentraties werden bereikt na 30 min. continue infusie van doses tussen 10 en 350 µE/kg/min (d.w.z. 0,007-0,0245 IE/min), wat correspondeert met een halfwaardetijd van minder dan 10 minuten. Plasmablootstelling lag dicht bij dosislineariteit in dit dosisbereik.

#### *Biotransformatie*

De metabolisering van vasopressine was aantoonbaar in menselijke lever- en nierhomogenaten.

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd naar de farmacokinetiek (PK) bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Er is geen informatie over de invloed van leeftijd, geslacht en ras op farmacokinetische effecten. Er zijn geen PK-gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten.

#### *Eliminatie*

Ongeveer 5% van een subcutane dosis argipressine wordt vier uur na toediening onveranderd in de urine uitgescheiden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen resultaten van systematisch onderzoek over preklinische veiligheid, toxiciteit bij herhaalde dosistoediening, reproductietoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel beschikbaar. De klinische ervaringen met het gebruik van argipressine laten geen specifiek risico voor mensen zien.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride, ijsazijn voor pH-aanpassing, water voor injecties.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden.

Na opening verdunnen en onmiddellijk gebruiken.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ampullen van helder glas (type I, met een breekring op het smalle deel van de ampul) met 2 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Verpakkingsgrootten: 5 en 10 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Empressine-concentraat mag niet zonder verdunning worden toegediend.

De oplossing dient voorafgaand aan gebruik te worden gecontroleerd op zichtbare deeltjes en verkleuring. Alleen heldere en kleurloze oplossingen mogen worden gebruikt.

Bereid een oplossing voor infusie door 2 ml van het concentraat te verdunnen met 48 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing (overeenkomend met 0,8 I.E. argipressine per ml). Het totale volume na verdunning dient 50 ml te zijn.

Ampullen voor eenmalig gebruik. Eventuele resterende oplossing wegwerpen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 120009

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juni 2018

Datum van laatste verlenging: 6 februari 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.5, 5.1, 5.2 en 6.5: 23 november 2023