

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Empressin 40 I.E./2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Argipressinacetat entsprechend 40 I.E. Argipressin (entspricht 133 Mikrogramm).

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Argipressinacetat entsprechend 20 I.E. Argipressin (entspricht 66,5 Mikrogramm).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jeder ml enthält weniger als 23 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Lösung ist klar, farblos und frei von sichtbaren Partikeln und hat einen pH-Wert zwischen 2,5 und 4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Empressin ist zur Behandlung der Katecholamin-refraktären Hypotonie im Rahmen septischer Schockzustände bei Patienten über 18 Jahre indiziert. Eine Katecholamin-refraktäre Hypotonie besteht bei einem Patienten dann, wenn trotz adäquater Volumentherapie und Einsatz von Katecholaminen der mittlere arterielle Blutdruck nicht auf Werte im Zielbereich stabilisiert werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Die Therapie mit Argipressin bei Patienten mit Katecholamin-refraktärer Hypotonie wird vorzugsweise innerhalb der ersten sechs Stunden nach Einsetzen des septischen Schocks begonnen oder innerhalb von 3 Stunden bei Patienten, die mit hohen Dosen von Katecholaminen behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1). Argipressin sollte als kontinuierliche intravenöse Infusion von 0,01 I.E. pro Minute über einen Perfusor/eine Motorspritze verabreicht werden. Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis alle 15 - 20 Minuten auf bis zu 0,03 I.E. pro Minute gesteigert werden. Für Intensivpatienten ist der übliche Zielwert für den Blutdruck 65 - 75 mmHg. Argipressin soll nur als Zusatz zur konventionellen Vasopressortherapie mit Katecholaminen verwendet werden. Dosen über 0,03 I.E. pro Minute dürfen nur als Notfalltherapie eingesetzt werden, da sie Darm- und Hautnekrosen verursachen und das Risiko eines Herzstillstands erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlungsdauer ist entsprechend dem individuellen Krankheitsbild zu wählen, soll jedoch vorzugsweise mindestens 48 Stunden betragen. Die

Behandlung mit Argipressin darf nicht abrupt abgesetzt werden, sondern muss dem klinischen Verlauf des Patienten entsprechend ausgeschlichen werden. Die Gesamtdauer der Behandlung mit Argipressin liegt im Ermessen des verantwortlichen Arztes.

Dosierung

Die entsprechende Infusionsrate laut empfohlener Dosis ist nachfolgender Tabelle zu entnehmen:

Dosis Empressin/Minute	Dosis Empressin/Stunde	Infusionsrate
0,01 I.E.	0,6 I.E.	0,75 ml/Stunde
0,02 I.E.	1,2 I.E.	1,50 ml/Stunde
0,03 I.E.	1,8 I.E.	2,25 ml/Stunde

Kinder und Jugendliche

Argipressin wurde zur Behandlung vasodilatatorischer Schockzustände auch bei Kindern und Säuglingen auf Intensivstationen und während Operationen eingesetzt. Da Argipressin im Vergleich zu der Standardbehandlung nicht zu einer Verbesserung der Überlebensrate führte und eine größere Anzahl von unerwünschten Wirkungen mit sich brachte, wird die Anwendung bei Kindern und Säuglingen nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel ist in seiner Verwendung nicht austauschbar mit anderen Argipressin-haltigen Arzneimitteln mit anderen Stärkeangaben (beispielsweise Pressor Einheiten [Pressor Units, P.U.]).

In der Therapie Katecholamin-refraktärer Schockzustände darf Argipressin nicht als Bolus verabreicht werden.

Argipressin darf nur unter engmaschigem und kontinuierlichem Monitoring der hämodynamischen und organspezifischen Parameter verabreicht werden.

Die Therapie mit Argipressin darf nur begonnen werden, wenn trotz adäquater Volumensubstitution und Anwendung katecholaminerger Vasopressoren kein ausreichender Perfusionsdruck aufrechterhalten werden kann.

Argipressin muss bei Patienten mit Herz- und Gefäßerkrankungen mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei Verabreichung hoher Dosen Argipressin im Rahmen anderer Indikationen wurde über Myokard- und Darmischämie, Myokard- und Darminfarkt und verminderte Perfusion der Extremitäten berichtet.

Argipressin kann in seltenen Fällen eine Wasserintoxikation hervorrufen. Frühe Anzeichen wie Benommenheit, Apathie und Kopfschmerzen müssen rechtzeitig erkannt werden, um tödlich verlaufendes Koma und Krämpfe zu vermeiden.

Argipressin muss bei Bestehen von Epilepsie, Migräne, Asthma, Herzinsuffizienz oder Erkrankungen, bei welchen ein rasches Ansteigen des extrazellulären Wassers eine Gefahr für ein bereits überlastetes System darstellt, mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Anwendung an pädiatrischen Patienten konnte kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nachgewiesen werden. Die Anwendung von Argipressin bei Kindern und Neugeborenen in dieser Indikation wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml und ist somit im Grunde „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin, Chlorpropamid, Clofibrat, Harnstoff, Fludrocortison oder trizyklischen Antidepressiva kann die antidiuretische Wirkung von Argipressin verstärken.

Bei gleichzeitiger Einnahme können Demeclocyclin, Noradrenalin, Lithium, Heparin oder Alkohol die antidiuretische Wirkung von Argipressin reduzieren.

Furosemid erhöht die osmotische Clearance und verringert die Ausscheidung von Argipressin über den Urin. Da die Plasmaspiegel von Argipressin unverändert bleiben, ist die klinische Relevanz dieser Interaktion von geringer Bedeutung.

Ganglienblocker können eine merklich erhöhte Empfindlichkeit gegen den blutdrucksteigernden Effekt von Argipressin verursachen.

Tolvaptan und Argipressin können beide gegenseitig ihre jeweilige diuretische bzw. antidiuretische Wirkung vermindern.

Blutdruck steigernde Arzneimittel können die Erhöhung des Blutdrucks, der durch Argipressin herbeigeführt wird, verstärken.

Blutdrucksenkende Arzneimittel können die Erhöhung des Blutdrucks, die durch Argipressin herbeigeführt wird, reduzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine Reproduktionsstudien mit Argipressin an Tieren durchgeführt. Bei Reproduktionstoxizitätsstudien mit verwandten Substanzen wurden Fehlgeburten und Missbildungen beobachtet. Argipressin kann während der Schwangerschaft zu Gebärmutterkontraktionen und einem erhöhten Druck in der Gebärmutter führen sowie die Durchblutung der Gebärmutter reduzieren. Argipressin sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Argipressin in die Muttermilch abgegeben wird und sich auf das Kind auswirkt. Argipressin sollte stillenden Patienten mit Vorsicht verabreicht werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Nachfolgenden angeführten Nebenwirkungen, von denen man annimmt, dass sie möglicherweise oder vermutlich mit der Anwendung von Argipressin in Zusammenhang stehen, wurden auf der Basis von 1588 Patienten berichtet, die in Folge eines septischen Schocks eine Hypotonie entwickelten. Von diesen waren 909 Patienten in kontrollierte klinische Studien eingeschlossen.

Zu den am häufigsten auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen (Häufigkeit unter 10 %) zählten: lebensbedrohliche Arrhythmie, Mesenterialischämie, digitale Ischämie und akute Myokardischämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die während der Anwendung von Empressin auftreten können, sind im Folgenden zusammengefasst und nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie dargestellt.

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA System Organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen *
Metabolismus und ernährungs-physiologische Störungen	<u>Selten</u> : Hyponatriämie <u>Unbekannt</u> : Wasserintoxikation, Diabetes insipidus nach Absetzen
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Gelegentlich</u> : Zittern, Schwindel, Kopfschmerzen
Herzkrankungen	<u>Häufig</u> : Arrhythmien, Angina pectoris, Myocardischämie <u>Gelegentlich</u> : verminderte Herzleistung, lebensbedrohende Arrhythmie, Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	<u>Häufig</u> : periphere Verengung der Blutgefäße, Nekrose, Blässe um den Mund
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	<u>Gelegentlich</u> : Verengung der Bronchien
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Häufig</u> : Abdominale Krämpfe, intestinale Ischämie <u>Gelegentlich</u> : Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Darmnekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Häufig</u> : Hautnekrose, digitale Ischämie** <u>Gelegentlich</u> : Schweißausbrüche, Urtikaria

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Selten</u> : Anaphylaxie (Herzstillstand und / oder Schock) konnte kurz nach einer Injektion mit Argipressin beobachtet werden.
Untersuchungen	<u>Gelegentlich</u> : In zwei klinischen Studien wurde bei einigen Patienten mit vasodilatatorischem Schock unter der Therapie mit Argipressin ein Anstieg der Bilirubin-Spiegel und Transaminasen sowie ein Abfall der Thrombozyten im Plasma beobachtet.

** Digitale Ischämie erfordert möglicherweise bei einzelnen Patienten eine chirurgische Intervention.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Kommt es zu einer Wasserintoxikation, dann sollen keine Flüssigkeiten gegeben werden und die Argipressintherapie kann temporär abgesetzt werden, bis eine Polyurie eintritt. Eine schwerwiegende Wasserintoxikation bedarf eventuell einer osmotischen Diurese mit Mannitol, hypertoner Dextrose, Harnstoff ohne oder mit Furosemid.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga ATC-Code: H01BA01

Wirkmechanismus

Argipressin (Arginin-Vasopressin) ist ein endogenes Hormon mit osmoregulatorischer, vasopressorischer, hämostatischer und zentralnervöser Wirkungsweise. Die periphere Wirkung von Arginin-Vasopressin wird von verschiedenen Vasopressinrezeptoren, und zwar von V1a-, V1b- und V2-Vasopressinrezeptoren, vermittelt. V1-Rezeptoren finden sich in den arteriellen Blutgefäßen und induzieren durch einen Anstieg der Kalziumionen im Zytoplasma über die Phosphatidyl-Inositol-Biphosphat-Kaskade eine vasokonstriktorische (gefäßverengende) Wirkung. Hierbei handelt es sich auch um die bedeutendste Wirkung von Argipressin.

Bei Patienten mit vasodilatatorischen Schockzuständen (septisches, vasoplegisches und systemisches inflammatorisches Response-Syndrom/SIRS-sudden inflammatory response syndrom) ist während der Infusion von Vasopressin eine lineare Blutdruckreaktion zu beobachten. Insbesondere war eine signifikante Korrelation zwischen einer im Vergleich zum Ausgangswert korrigierten Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) und der Vasopressindosis zu verzeichnen. Eine vergleichbare signifikante lineare Beziehung konnte zwischen der Vasopressindosis und dem Anstieg des peripheren Widerstandes sowie der Abnahme des Norepinephrinbedarfs festgestellt werden.

Bei Patienten mit septischem Schock kam es zu Beginn der Verabreichung von Vasopressin bei gleichzeitiger Reduktion der Katecholamindosis zu einer Abnahme der Herzfrequenz. In einer

Humanstudie an freiwilligen Probanden, in der die Wirkung einer Vasopressininfusion nach Lisinoprilgabe untersucht wurde, war eine Abnahme der Herzfrequenz von 67 +/- 6,5 auf 62 +/- 4,5 Schläge/Minute ($P < 0,05$) zu beobachten. Eine Suppression der Herzfrequenz und des Herzindex (CI) ist erst ab einer Dosis von mindestens 0,1 IE/Min. zu erwarten.

Klinische Wirksamkeit

Der klinische Nachweis der Wirksamkeit von Argipressin in der vorgesehenen Indikation einer Hypotonie in Folge eines katecholamin-refraktären septischen Schocks basiert auf einer Analyse mehrerer klinischer Studien und Publikationen. In diese Analyse wurden bisher insgesamt 1.588 Patienten mit septischem Schock, denen Vasopressin unter kontrollierten Bedingungen verabreicht wurde, aufgenommen.

Die größte Untersuchung zur Gabe von Vasopressin bei septischem Schock war eine multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie (VASST Studie), bei der insgesamt 778 Patienten mit septischem Schock randomisiert zwei Gruppen zugeordnet wurden, von denen eine niedrig dosiertes Vasopressin (0,01 - 0,03 IE/Min.) und die andere Norepinephrin (5 - 15 µg/Min.) zusätzlich zur offenen Verabreichung von Vasopressoren erhielt. In die Studie aufgenommen wurden Patienten im Alter von mindestens 16 Jahren mit flüssigkeitsresistentem septischen Schock - definiert als fehlende Reaktion auf die Gabe von 500 ml normaler - oder Bedarf an Vasopressoren oder niedrig dosiertem Norepinephrin. Die Patienten mussten in den vorangehenden 24 Stunden mindestens sechs aufeinander folgende Stunden lang ≥ 5 µg/min Norepinephrin oder eine äquivalente Dosis eines anderen Katecholamins erhalten haben und innerhalb der letzten Stunde vor Randomisierung mindestens 5 µg/min oder drei aufeinander folgende Stunden lang > 15 µg/h Norepinephrin oder eine äquivalente Dosis eines anderen Katecholamins erhalten haben. Der primäre Endpunkt war Tod jeglicher Ursache und wurde 28 Tage nach Beginn der Studienmedikation bewertet. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Vasopressin-Gruppe (35,4 %) und der Norepinephrin-Gruppe (39,3 %) festgestellt werden (95 %-Konfidenzintervall: -2,9 % bis +10,7 %; $p = 0,26$). Ebenso war kein signifikanter Unterschied bei der Mortalitätsrate nach 90 Tagen festzustellen (43,9 % bzw. 49,6 %; $p = 0,11$). In einer vor kurzem durchgeführten randomisierten Doppelblindstudie (VANISH), in der Norepinephrin mit einer frühen Gabe von Argipressin (bis zu 0,06 E/Min.) verglichen wurde, lag die Sterblichkeit in der Argipressin-Gruppe bei 30,9 % und in der Norepinephrin-Gruppe bei 27,5 %. Mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung wurde bei 10,7 % der Probanden unter Argipressin und bei 8,3 % der Patienten unter Norepinephrin beobachtet. In der Argipressin-Gruppe war deutlich seltener eine Nierenersatztherapie erforderlich als in der Norepinephrin-Gruppe (25,4 % vs. 35,3 %).

Wirkung auf QT-Intervall und korrigiertes QT-Intervall (QTc)

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass hochdosiertes Vasopressin ventrikuläre Arrhythmien hervorruft. Im vorgesehenen Dosisbereich bzw. in der vorgesehenen Verabreichungsform (Dauerinfusion) wird keine Verlängerung des QT-Intervalls bzw. des korrigierten QT-Intervalls beschrieben. Bei Patienten, die aufgrund einer Ösophagusvarizenblutung mit Vasopressin behandelt wurden und eine Dosis erhielten, die um das über Zehnfache höher lag als die empfohlene Dosis, kam es vereinzelt zu Torsade-de-point-Tachykardien; es können jedoch keine endgültigen Schlussfolgerungen im Hinblick auf das Potenzial für eine torsadogene Wirkung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten plazebokontrollierten Doppelblindstudie (Choong et al, 2009) an 69 Kindern mit vasodilatatorischem Schock (Alter zwischen 4 und 14 Jahren, 54 mit septischem Schock) wurde 35 Patienten Vasopressin (Initialdosis 0,0005 E/kg/Min., hochtitriert auf 0,002 E/kg/Min.) und 34 Patienten ein Plazebo verabreicht. Hinsichtlich des primären Wirksamkeitsparameters (Zeitdauer der hämodynamischen Stabilität ohne vasoaktive Substanzen: 49,7 Stunden in der Vasopressin-Gruppe und 47,1 Stunden in der Plazebogruppe)

und des sekundären Wirksamkeitsparameters (Tage ohne künstliche Beatmung etc.) war kein Unterschied zwischen der Vasopressin-Gruppe und der Placebogruppe zu beobachten. In der Vasopressin-Gruppe verstarben 10 Patienten (30,3 %), in der Placebogruppe waren es 5 Patienten (15,6 %). Unklar ist, inwieweit dieses Ergebnis im Zusammenhang mit Unterschieden der initialen Patientencharakteristika steht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Steady-state Plasmaspiegel wurden nach 30-minütiger Dauerinfusion von Dosen zwischen 10 und 350 µE/kg/min (i.e. 0,007-0,0245 IE/min) erreicht, was einer Halbwertszeit von weniger als 10 Minuten entspricht. Die Plasmaexposition war nahe an der Dosislinearität in diesem Bereich der Dosierung.

Vasopressin Metabolismus konnte in menschlichen Leber und Nierenhomogenaten nachgewiesen werden. Ungefähr 5% einer subkutan verabreichten Dosis Argipressin werden nach vier Stunden unverändert über den Harn ausgeschieden.

Es wurden keine spezifischen Studien im Hinblick auf die Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Es gibt keine Information über den Einfluss von Alter, Geschlecht oder Rasse im Hinblick auf pharmakokinetische Auswirkungen. Keine pharmakokinetischen Daten sind für pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche) verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systematische Forschungsergebnisse zur präklinischen Sicherheit, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential sind nicht verfügbar. Die klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Argipressin zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Essigsäure (99 %) zur Einstellung des pH-Wertes
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate
Nach dem Öffnen verdünnen und sofort verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Für die Lagerbedingung nach dem ersten Öffnen, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Ampulle besteht aus farblosem Glas (Typ I mit einem Bruchring am engen Teil der Ampulle) und enthält 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Packungsgrößen: 5 und 10 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Empressin-Konzentrat darf nicht unverdünnt verabreicht werden.

Die Lösung muss vor Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Nur eine klare und farblose Lösung verwenden.

Zur Herstellung einer Infusionslösung sind 2 ml des Konzentrats mit 48 ml Natriumchlorid-Lösung zu verdünnen, um eine Lösung von 9 mg/ml (0,9 %) zu erhalten (entspricht 0,8 I.E. Argipressin pro ml). Das Gesamtvolumen nach Verdünnung muss 50 ml betragen.

Jede Ampulle nur einmal verwenden, unverbrauchte Lösung ist zu verwerfen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Mitvertrieb:
Amomed Pharma GmbH
Storchengasse 1
1150 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

89298.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

06.02.2015

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig