

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Reverpleg 40 U.I./2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O fiolă cu 2 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acetat de argipresină, echivalent cu argipresină 40 UI (echivalent cu 133 micrograme).

1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acetat de argipresină, echivalent cu argipresină 20 UI (echivalent cu 66,5 micrograme).

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare ml conține sodiu mai puțin de 23 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluția este limpede, incoloră și lipsită de particule vizibile, cu un pH cuprins între 2,5 și 4,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reverpleg este indicat pentru tratamentul hipotensiunii arteriale refractare la administrarea de catecolamine, în urma șocului septic la pacienți cu vârsta peste 18 ani. Hipotensiunea arterială refractară la administrarea de catecolamine este prezentă dacă valoarea medie a tensiunii arteriale nu poate fi stabilizată, în pofida substituției volemică adecvate și administrării de catecolamine (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare

Este de preferat ca tratamentul cu argipresină la pacienții cu hipotensiune arterială refractară la administrarea de catecolamine să fie inițiat în primele șase ore de la debutul șocului septic sau în interval de 3 ore de la debut la pacienții cărora li se administrează doze mari de catecolamine (vezi pct. 5.1). Argipresina trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă continuă, cu doza de 0,01 UI pe minut, utilizând un perfuzor / injectomat. În funcție de răspunsul clinic, doza poate fi crescută la interval de 15-20 minute, până la 0,03 UI pe minut. Pentru pacienții de la terapie intensivă, valoarea uzuală țintă a tensiunii arteriale este de 65-75 mmHg. Argipresina trebuie utilizată numai ca adjuvant la terapia vasopresoare convențională cu catecolamine. Dozele peste 0,03 UI pe minut trebuie administrate numai ca tratament de urgență, deoarece pot provoca necroză intestinală și cutanată și pot determina creșterea riscului de stop cardiac (vezi pct. 4.4). Durata tratamentului trebuie aleasă în funcție de tabloul clinic individual, însă este de preferat ca tratamentul să fie administrat timp de cel puțin 48 ore. Tratamentul cu argipresină nu trebuie întrerupt brusc, ci trebuie redus treptat, în funcție de evoluția clinică a pacientului. Durata totală a tratamentului cu argipresină este la latitudinea medicului curant.

Doze

Viteze ale perfuziei în funcție de dozele recomandate:

Doza de Reverpleg/minut	Doza de Reverpleg/oră	Viteza perfuziei
0,01 UI	0,6 UI	0,75 ml/oră
0,02 UI	1,2 UI	1,50 ml/oră
0,03 UI	1,8 UI	2,25 ml/oră

Copii și adolescenți

Argipresina a fost utilizată pentru tratamentul șocului vasodilatator la copii și sugari din unitățile de terapie intensivă și în timpul intervențiilor chirurgicale. Având în vedere faptul că argipresina, în comparație cu tratamentul standard, nu a dus la o îmbunătățire a supraviețuirii și a prezentat rate mai crescute de evenimente adverse, nu este recomandată utilizarea la copii și sugari.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest medicament nu trebuie substituit cu alte medicamente care conțin argipresină cu concentrații diferite (de exemplu unități presoare, UP).

Argipresina nu trebuie administrată în bolus pentru tratamentul șocului refractar la administrarea de catecolamine.

Argipresina poate fi administrată numai cu monitorizarea atentă și continuă a parametrilor hemodinamici și specifici organelor.

Tratamentul cu argipresină trebuie inițiat numai dacă nu se poate menține o presiune de perfuzare sanguină suficientă, în pofida substituției volemice adecvate și administrării de vasopresoare catecolaminergice.

Argipresina trebuie utilizată cu precauție specială la pacienții cu boli cardiace sau vasculare. S-a raportat că administrarea de doze mari de argipresină pentru alte indicații a provocat ischemie miocardică și intestinală, infarct miocardic și intestinal și perfuzare redusă la nivelul extremităților.

În cazuri rare, argipresina poate provoca hiperhidratare. Trebuie recunoscute la timp semnele precocede de somnolență, apatie și cefalee, pentru a preveni coma terminală și convulsiile.

Argipresina trebuie utilizată cu precauție în caz de comorbidități, cum sunt epilepsia, migrenele, astmul bronșic, insuficiența cardiacă sau orice stare în care o creștere rapidă a volumului hidric extracelular poate duce la riscuri pentru un sistem deja epuizat.

La copii și adolescenți nu s-a demonstrat un profil beneficiu-risc pozitiv. Nu se recomandă utilizarea argipresinei în această indicație la copii și nou-născuți (vezi pct. 5.1).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă de carbamazepină, clorpropamină, clofibrat, carbamidă, fludrocortizon sau antidepresive triciclice poate potența efectul antidiuretic al argipresinei.

Utilizarea concomitentă de demeclociclină, noradrenalină, litiu, heparină sau alcool poate determina scăderea efectului antidiuretic al argipresinei.

Furosemid determină creșterea clearance-ului osmolal și scăderea clearance-ului urinar al vasopresinei. Având în vedere că concentrațiile plasmatice de vasopresină rămân nemodificate, relevanța clinică a acestei interacțiuni este redusă.

Medicamentele cu efect de blocare ganglionară pot provoca o creștere marcată a sensibilității la efectul presor al argipresinei.

Atât tolvaptanul, cât și argipresina pot determina scăderea efectelor diuretice sau antidiuretice individuale ale fiecăruia.

Medicamentele care determină creșterea tensiunii arteriale pot potența creșterea tensiunii arteriale indusă de argipresină.

Medicamentele care determină scăderea tensiunii arteriale pot reduce creșterea tensiunii arteriale indusă de argipresină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au efectuat studii cu argipresină privind funcția de reproducere la animale. În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate cu substanțe înrudite s-au observat avorturi și malformații. Argipresina poate provoca contracții uterine și presiune intrauterină crescută în timpul sarcinii și poate reduce alimentarea cu sânge a uterului. Argipresina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă argipresina trece în laptele matern și afectează copilul. Argipresina trebuie administrată cu precauție la paciențele care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii de evaluare a influenței asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse menționate mai jos, considerate a fi posibil sau probabil asociate cu administrarea argipresinei, au fost raportate la 1588 pacienți cu hipotensiune arterială în urma șocului septic, din care 909 pacienți au fost incluși în studii clinice controlate.

Cele mai frecvente reacții adverse grave (incidența sub 10%) au fost: aritmie cu risc letal, ischemie mezenterică, ischemie la nivelul degetelor și ischemie miocardică acută.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Reverpleg sunt rezumate mai jos și sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvența reacției adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Mai puțin frecvente:</u> hiponatremie <u>Cu frecvență necunoscută:</u> hiperhidratare, diabet insipid după întreruperea administrării
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Mai puțin frecvente:</u> tremor, vertij, cefalee
Tulburări cardiace	<u>Frecvente:</u> aritmie, angină pectorală, ischemie miocardică <u>Mai puțin frecvente:</u> debit cardiac scăzut, aritmie cu risc letal, stop cardiac
Tulburări vasculare	<u>Frecvente:</u> vasoconstricție periferică, necroză, paloare periorală
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Mai puțin frecvente:</u> constricție bronșică
Tulburări gastro-intestinale	<u>Frecvente:</u> crampe abdominale, ischemie intestinală <u>Mai puțin frecvente:</u> greață, vărsături, flatulență, necroză intestinală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Frecvente:</u> necroză cutanată, ischemie la nivelul degetelor** <u>Mai puțin frecvente:</u> sudorație, urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Rare:</u> s-a observat anafilaxie (stop cardiac și/sau șoc) la scurt timp după injectarea argipresinei
Investigații diagnostice	<u>Mai puțin frecvente:</u> în cadrul a două studii clinice, unii pacienți cu șoc vasodilatator au prezentat valori plasmatiche crescute ale bilirubinei și transaminazelor și număr scăzut de trombocite în timpul tratamentului cu argipresină

** La anumiți pacienți ischemia la nivelul degetelor poate necesita intervenție chirurgicală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România, <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Dacă apare hiperhidratarea, nu trebuie administrate lichide, iar tratamentul cu argipresină poate fi întrerupt temporar, până la apariția poliuriei. În cazuri severe poate fi efectuată diureza osmotică utilizând manitol, glucoză hipertona, uree, cu sau fără administrare de furosemid.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vasopresină și substanțe analoge, codul ATC: H01BA01

Mecanism de acțiune

Argipresina (vasopresină arginină) este un hormon endogen cu efecte osmo-reglatoare, vasopresoare, hemostatice și la nivel nervos central. Efectele periferice ale vasopresinei arginină sunt mediate de diferiți receptori de vasopresină, și anume receptori de vasopresină V1a, V1b și V2. S-au detectat

receptori V1 la nivelul vaselor de sânge arteriale, iar aceștia induc vasoconstricție prin creșterea calciului citoplasmatic ionizat, prin intermediul cascadei fosfatidil-inozitol-bifosfonat, acesta fiind cel mai proeminent efect al argipresinei.

În timpul administrării perfuziei cu vasopresină la pacienții cu șoc vasodilatator (septic, vasoplegic și SIRS = *sudden inflammatory response syndrome* [sindromul de răspuns inflamator subit]) poate fi observat un răspuns liniar al valorilor tensiunii arteriale. În mod specific, a putut fi demonstrată o corelație semnificativă între modificările inițiale corectate ale valorilor tensiunii arteriale medii (TAM) și doza de vasopresină. A putut fi demonstrată o relație liniară semnificativă comparabilă între dozele de vasopresină și creșterea rezistenței periferice, precum și scăderea necesarului de noradrenalină.

La pacienții cu șoc septic s-a observat o scădere a frecvenței cardiace la inițierea administrării vasopresinei și scăderea în paralel a dozelor de catecolamine. În cadrul unui studiu efectuat la voluntari umani, care a investigat efectul perfuziei cu vasopresină după administrarea de lisinopril, valorile frecvenței cardiace au scăzut de la 67 +/- 6,5 la 62 +/- 4,5 bătăi/minut ($p < 0,05$). Supresia frecvenței cardiace și a indicelui cardiac (IC) pot fi de așteptat numai la un interval al dozelor de 0,1 UI/minut și mai mari.

Eficacitate clinică

Dovezile clinice privind eficacitatea argipresinei în indicația susținută de hipotensiune arterială în urma șocului septic refractar la catecolamine se bazează pe analiza mai multor studii clinice și publicații. Până în prezent, în această analiză au fost incluși în total 1588 pacienți cu șoc septic, tratați cu vasopresină în condiții controlate.

Cea mai amplă investigație a vasopresinei în șocul septic a fost reprezentată de un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb (studiul VASST), în care au fost randomizați în total 778 pacienți cu șoc septic, pentru a li se administra fie vasopresină în doză mică (0,01 până la 0,03 UI/min), fie noradrenalină (5 până la 15 $\mu\text{g/minut}$), în plus față de vasopresoare, în regim deschis. Au fost luați în considerare pentru înrolare pacienți care aveau vârsta de 16 ani sau peste și aveau șoc septic rezistent la administrarea de lichide, definit drept absența răspunsului la administrarea de 500 ml de ser fiziologic sau de necesitatea administrării de vasopresoare sau noradrenalină în doză mică. Trebuia ca pacienților să li se fi administrat noradrenalină $\geq 5 \mu\text{g/minut}$ sau echivalent, timp de cel puțin șase ore consecutiv, în intervalul anterior de 24 ore și să li se fi administrat noradrenalină cel puțin 5 $\mu\text{g/minut}$ în ultima oră înainte de randomizare sau un echivalent de noradrenalină $>15 \mu\text{g/oră}$, timp de trei ore consecutiv. Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de decesul din orice cauză și a fost evaluat la 28 zile după inițierea administrării medicamentului de studiu. Nu a existat nicio diferență semnificativă între grupul de tratament cu vasopresină (35,4%) și grupul de tratament cu noradrenalină (39,3%) (interval de încredere 95% cuprins între -2,9% și +10,7%; $p = 0,26$). În mod similar, nu a existat nicio diferență semnificativă cu privire la rata mortalității la 90 zile (43,9%, respectiv 49,6%; $p = 0,11$).

În cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, recent (VANISH), care a comparat utilizarea de noradrenalină cu administrarea precoce de argipresină (până la 0,06 U/minut), mortalitatea în grupul de tratament cu argipresină a fost de 30,9%, iar în grupul de tratament cu noradrenalină a fost de 27,5%. La 10,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat argipresină și la 8,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat noradrenalină s-au observat unul sau mai multe evenimente adverse grave. A fost necesară semnificativ mai puțină terapie de substituție renală în grupul de tratament cu argipresină, comparativ cu grupul de tratament cu noradrenalină (25,4% față de 35,3%).

Efecte asupra intervalelor QT și QTc

S-a demonstrat că dozele experimentale mari de vasopresină induc aritmie ventriculară la animale. Pentru intervalul de doze și calea de administrare vizate (perfuzie pe perioadă mai îndelungată) nu a fost descrisă prelungirea intervalelor QT și QTc. S-au descris cazuri unice de tahicardii de tipul torsadă a vârfurilor la pacienți cărora li s-a administrat vasopresină pentru tratamentul hemoragiilor la nivelul varicelor esofagiene, cu doze de 10 ori mai mari decât nivelul recomandat, însă nu au fost posibile concluzii finale cu privire la potențialul de provocare a torsadei vârfurilor.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (Choong et al, 2009), care a inclus 69 pacienți pediatrici cu șoc vasodilatator (interval de vârstă 4-14 ani, din care 54 prezentau șoc

septic), la 35 pacienți s-a administrat vasopresină (doză inițială de 0,0005 U/kg și minut, titrată crescător până la 0,002 U/kg și minut) și la 34 pacienți s-a administrat placebo. Nu a existat nicio diferență între vasopresină și placebo, din punct de vedere al parametrului principal de eficacitate (timpul de stabilitate hemodinamică, în absența intervențiilor vasoactive de 49,7 ore în grupul de tratament cu vasopresină și de 47,1 ore în grupul cu administrare de placebo) și din punct de vedere al parametrului secundar de eficacitate, și anume numărul de zile fără ventilație mecanică, etc. În grupul de tratament cu vasopresină au decedat 10 pacienți (30,3%), iar în grupul cu administrare de placebo au decedat 5 pacienți (15,6%). Nu este clar în ce măsură acest rezultat a fost asociat diferențelor inițiale între pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile plasmatiche la starea de echilibru au fost atinse după 30 minute de administrare prin perfuzie continuă a unor doze cuprinse între 10 μ U/kg și minut și 350 μ U/kg și minut (adică 0,007-0,0245 UI/minut), ceea ce corespunde unui timp de înjumătățire plasmatică mai mic de 10 minute. Expunerea plasmatică a fost apropiată de liniaritatea cu doza pentru acest interval de doze. Metabolizarea vasopresinei a putut fi demonstrată în omogenații de la nivelul ficatului și rinichiului uman. Aproximativ 5% dintr-o doză de argipresină administrată subcutanat se excretă sub formă nemodificată în urină la patru ore după administrare.

Nu s-au efectuat studii specifice care să investigheze farmacocinetica la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

Nu sunt disponibile informații privind influența vârstei, sexului și rasei asupra efectelor farmacocinetice. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile rezultate de cercetare sistematică asupra siguranței preclinice, toxicității după doze repetate, toxicității asupra funcției de reproducere, genotoxicității și potențialului carcinogen. Experiențele clinice cu utilizarea de argipresină nu indică un risc specific la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid acetic glacial pentru ajustarea pH-ului
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.
După deschidere, a se dilua și utiliza imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă transparentă (tip I, cu un inel de rupere pe partea îngustă a fiolei) cu 2 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Mărimi de ambalaj: 5 și 10 fiole.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Concentratul Reverpleg nu trebuie administrat fără diluare.

Înainte de utilizare, soluția trebuie inspectată pentru a detecta prezența particulelor vizibile și a modificărilor de culoare. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi și incolore.

Soluția perfuzabilă se prepară prin diluarea a 2 ml de concentrat cu 48 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (echivalent cu 0,8 UI argipresină per ml). Volumul total după diluare trebuie să fie de 50 ml.

Fiole pentru utilizare unică, orice cantitate de soluție rămasă trebuie eliminată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13679/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2018

Reînnoirea autorizației: Ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2021