

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Empressin 40 U.I./2 ml concentrado para solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una ampolla con 2 ml de concentrado para solución para perfusión contiene acetato de argipresina en cantidad correspondiente a 40 U.I. de argipresina (que equivalen a 133 microgramos).

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene acetato de argipresina en cantidad correspondiente a 20 U.I. de argipresina (que equivalen a 66,5 microgramos).

Excipientes con efecto conocido: Cada ml contiene menos de 23 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión. La solución es transparente e incolora y carece de partículas visibles, con un pH situado entre 2,5 y 4,5.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Empressin está indicado para el tratamiento de la hipotensión refractaria a catecolaminas asociada a un shock séptico en pacientes mayores de 18 años. Se considera que la hipotensión es refractaria a catecolaminas cuando la presión arterial media no se restablece a pesar de la adecuada reposición de la volemia y de la administración de catecolaminas (ver sección 5.1).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Forma de administración

El tratamiento con argipresina en pacientes con hipotensión resistente a las catecolaminas se inicia preferiblemente en las primeras seis horas tras la aparición del choque séptico, o en las 3 horas siguientes a la aparición en pacientes que reciben dosis altas de catecolaminas (ver la sección 5.1). La argipresina se debe administrar mediante perfusión intravenosa continua de 0,01 U.I. por minuto empleando un perfusor o una bomba de perfusión mecánica. En función de la respuesta clínica, se puede aumentar la dosis cada 15-20 minutos hasta 0,03 U.I. por minuto. Para pacientes en cuidados intensivos, la presión arterial deseada normalmente es de 65-75 mmHg. La argipresina solamente se debe administrar junto con el tratamiento vasopresor convencional con catecolaminas. Las dosis superiores a 0,03 U.I. por minuto solamente se deben administrar como tratamiento de urgencia, ya que pueden provocar necrosis cutánea e intestinal y un aumento del riesgo de parada cardíaca (ver la sección 4.4). La duración del tratamiento se debe elegir de acuerdo con el cuadro clínico individual, pero preferiblemente debe durar al menos 48 horas. El tratamiento con argipresina no se debe suspender bruscamente, sino que se debe reducir de forma progresiva de acuerdo con la evolución clínica del paciente. El médico responsable determinará la duración global del tratamiento con argipresina en cada caso.

##### Posología

Velocidades de infusión de acuerdo con las dosis recomendadas:

Dosis de Empressin/min	Dosis de Empressin/hora	Velocidad de infusión
0,01 U.I.	0,6 U.I.	0,75 ml/hora
0,02 U.I.	1,2 U.I.	1,50 ml/hora

0,03 U.I.	1,8 U.I.	2,25 ml/hora
-----------	----------	--------------

#### Población pediátrica

La argipresina ha sido utilizada para el tratamiento del shock séptico en niños y lactantes en unidades de cuidados intensivos y durante procedimientos quirúrgicos. Dado que la argipresina en comparación con el tratamiento convencional no produjo una mejora en la supervivencia y mostró tasas más altas de acontecimientos adversos, no se recomienda el uso en niños y lactantes.

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Este producto no se debe intercambiar con otros medicamentos que contengan argipresina con distintas unidades de concentración (por ejemplo, unidades presoras, UP).

La argipresina no se debe administrar como una inyección intravenosa rápida para el tratamiento del shock refractario a las catecolaminas.

La argipresina solamente se debe administrar bajo una vigilancia estrecha y continua de los parámetros hemodinámicos y orgánicos.

El tratamiento con argipresina solo se iniciará si no se puede mantener una presión de perfusión suficiente a pesar de una reposición adecuada de la volemia y la administración de vasopresores catecolaminérgicos.

La argipresina se debe usar con especial precaución en pacientes con cardiopatías o vasculopatías. Se ha observado que la administración de dosis altas de argipresina para otras indicaciones provoca isquemia intestinal y miocárdica, infarto de miocardio e intestinal y reduce la perfusión en las extremidades.

Es muy poco frecuente que la argipresina provoque hiperhidratación. Se deben reconocer a tiempo los signos iniciales de somnolencia, languidez y dolor de cabeza para evitar el coma terminal y las convulsiones.

La argipresina se debe usar con precaución en caso de epilepsia, migraña, asma, insuficiencia cardíaca o cualquier estado en el que un rápido aumento del líquido extracelular pueda suponer un peligro para un organismo ya sobrecargado.

En la población pediátrica, no se ha demostrado que la relación riesgo-beneficios sea positiva. No se recomienda el uso de la argipresina para esta indicación en niños y recién nacidos (ver la sección 5.1).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, es decir, prácticamente carece de sodio.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El uso concomitante de carbamazepina, clorpropamida, clofibrato, carbamida, fludrocortisona o antidiuréticos tricíclicos puede potenciar el efecto antidiurético de la argipresina.

El uso concomitante de demeclociclina, norepinefrina, litio, heparina o alcohol puede reducir el efecto antidiurético de la argipresina.

La furosemida aumenta el aclaramiento osmolar y reduce la eliminación renal de la vasopresina. Dado que los niveles plasmáticos de vasopresina permanecen inalterados, la importancia clínica de esta interacción es escasa.

Los bloqueantes ganglionares pueden provocar un marcado aumento de la sensibilidad al efecto vasopresor de la argipresina.

El tolvaptán y la argipresina pueden reducir sus efectos diuréticos o antidiuréticos individuales. Los fármacos hipertensores pueden potenciar la elevación de la tensión arterial provocada por la argipresina.

Los fármacos hipotensores pueden reducir la elevación de la tensión arterial provocada por la argipresina.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción en animales con la argipresina. En estudios de toxicidad para la función reproductora con sustancias relacionadas se observaron abortos y malformaciones. La argipresina puede provocar contracciones uterinas y un aumento de la presión intrauterina durante el embarazo, y puede reducir la perfusión uterina. La argipresina no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

##### Lactancia

Se desconoce si la argipresina se transfiere a la leche materna y afecta al lactante. La argipresina se debe administrar con precaución a pacientes lactantes.

##### Fertilidad

No se dispone de datos.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios para evaluar el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas expuestas a continuación, que se consideran posible o probablemente relacionadas con la administración de argipresina, se notificaron en 1588 pacientes que padecían hipotensión tras shock séptico, de los cuales 909 han sido incluidos en ensayos clínicos controlados.

Las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia inferior al 10 %) fueron: Arritmia potencialmente mortal, isquemia mesentérica, isquemia digital e isquemia miocárdica aguda.

##### Listado tabular de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se pueden producir durante el tratamiento con Empressin se resumen a continuación y se presentan por clase de órgano, aparato o sistema y categoría de frecuencia.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ )

Muy raras ( $< 1/10\ 000$ )

Desconocida (no se puede establecer a partir de los datos disponibles)

<b>Clase de órgano, aparato o sistema (SOC) del MedDRA</b>	<b>Frecuencia de las reacciones adversas</b>
Trastornos del metabolismo y la nutrición	<u>Poco frecuente</u> : hiponatremia Desconocida: Hiperhidratación, diabetes insípida tras la suspensión del tratamiento
Trastornos del sistema nervioso	<u>Poco frecuentes</u> : temblores, vértigo, cefalea
Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> : arritmia, angina de pecho, isquemia miocárdica <u>Poco frecuentes</u> : disminución del gasto cardíaco, arritmia potencialmente mortal, paro cardíaco
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> : vasoconstricción periférica, necrosis, palidez perioral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Poco frecuentes</u> : constricción bronquial
Trastornos gastrointestinales	<u>Frecuentes</u> : cólicos, isquemia intestinal <u>Poco frecuentes</u> : náuseas, vómitos, flatulencia, necrosis intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u> : necrosis cutánea, isquemia digital** <u>Poco frecuentes</u> : sudoración, urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Raras</u> : se ha observado anafilaxia (paro cardíaco o choque) poco después de la inyección de argipresina
Exploraciones complementarias	<u>Poco frecuentes</u> : en dos ensayos clínicos, algunos pacientes con choque vasodilatador mostraron un aumento de las concentraciones plasmáticas de transaminasas y bilirrubina, y una disminución de las cifras de trombocitos durante el tratamiento con argipresina.

\*\* La isquemia digital puede requerir intervención quirúrgica en algunos pacientes.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación

Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9 Sobredosis**

Si se produce una hiperhidratación, no se deben administrar líquidos y se puede interrumpir temporalmente el tratamiento con argipresina hasta que se produzca la poliuria. En casos graves, se puede proceder a una diuresis osmótica utilizando manitol, dextrosa hipertónica, urea con o sin furosemida.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: vasopresina y análogos, código ATC: H01BA01

*Mecanismo de acción*

La argipresina (vasopresina arginina) es una hormona endógena con efectos osmorreguladores, vasopresores, hemostáticos y en el sistema nervioso central. En los efectos periféricos de la vasopresina arginina participan diferentes receptores de la vasopresina, como los receptores V1a, V1b, V2. Se han hallado receptores V1 en los vasos sanguíneos arteriales que provocan una vasoconstricción a través de un aumento del calcio ionizado citoplasmático a través de la cascada del fosfatidil-inositol-bisfosfonato, que es el efecto principal de la argipresina.

Durante la perfusión de vasopresina, se puede observar una respuesta lineal de la presión arterial en pacientes que sufren un shock vasodilatador (séptico, vasopléjico y síndrome de respuesta inflamatoria repentina). En concreto, se ha demostrado una correlación significativa entre los cambios en la presión arterial media corregida basal y la dosis de vasopresina. También se demostró una relación lineal significativa comparable entre las dosis de vasopresina y el aumento de la resistencia periférica, así como la disminución de la necesidad de norepinefrina.

Se ha observado una disminución en la frecuencia cardíaca de los pacientes con shock séptico mientras se iniciaba la administración de vasopresina y se reducía paralelamente la de catecolaminas. En un estudio en voluntarios humanos, que investigaba el efecto de la perfusión de vasopresina después de lisinopril, las frecuencias cardíacas disminuyeron de 67 +/- 6,5 a 62 +/- 4,5 latidos por minuto ( $P < 0,05$ ). La supresión de la frecuencia cardíaca y del índice cardíaco (IC) solo se podría esperar con un intervalo posológico de 0,1 U.I./min y superior.

#### *Eficacia clínica*

La evidencia de la eficacia clínica de la argipresina en la indicación para la hipotensión refractaria a catecolaminas se basa en el análisis de varios ensayos clínicos y publicaciones. En este análisis se ha incluido a un total de 1588 pacientes con shock séptico que han sido tratados con vasopresina en condiciones controladas hasta la fecha.

La mayor investigación de la vasopresina en el shock séptico fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y con doble enmascaramiento (el ensayo VASST), en el que 778 pacientes con shock séptico fueron aleatorizados a recibir bien vasopresina a dosis bajas (de 0,01 a 0,03 U.I./min) o norepinefrina (de 5 a 15  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), además de vasopresores sin enmascaramiento. Se consideró para su inclusión en el estudio que los pacientes tuvieran 16 años de edad o más, con un shock séptico resistente a líquidos, definido como la ausencia de respuesta a 500 ml de solución salina normal, o la necesidad de vasopresores o norepinefrina a dosis bajas. Los pacientes tenían que haber recibido  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{min}$  de norepinefrina o equivalente durante al menos seis horas consecutivas en las 24 horas precedentes y tenían que haber recibido al menos 5  $\mu\text{g}/\text{min}$  en la última hora antes de la aleatorización o un equivalente de norepinefrina a  $> 15 \mu\text{g}/\text{h}$  durante tres horas consecutivas. La variable principal fue la muerte por cualquier causa y se evaluó 28 días después del inicio del tratamiento con argipresina. No se produjeron diferencias significativas entre los grupos de vasopresina (35,4 %) y de norepinefrina (39,3 %) (intervalo de confianza del 95 % -2,9 % a +10,7 %;  $p = 0,26$ ). De igual modo, no se observaron diferencias significativas en la tasa de mortalidad a los 90 días (43,9 % y 49,6 %, respectivamente;  $p = 0,11$ ).

En un reciente estudio aleatorizado con doble enmascaramiento (VANISH) que comparaba la norepinefrina con el uso temprano de argipresina (hasta 0,06 U/min), la mortalidad en el grupo de argipresina fue del 30,9 % y en el grupo de norepinefrina fue del 27,5 %. Se observaron uno o más acontecimientos adversos graves en el 10,7 % de los pacientes tratados con argipresina y en el 8,3 % de los tratados con norepinefrina. La diálisis fue necesaria en un número significativamente menor de pacientes del grupo de argipresina (25,4 %) en comparación con el grupo de norepinefrina (35,3 %).

#### *Efectos sobre los intervalos QT y QTc*

Se demostró que las dosis altas experimentales de vasopresina provocaban arritmias ventriculares en animales. En el intervalo posológico previsto y con la forma de administración indicada (perfusión crónica), no se ha descrito una prolongación de QT y QTc. Se han descrito casos aislados de torsades de

pointes en pacientes que recibían vasopresina para el tratamiento de hemorragias varicosas esofágicas a dosis más de 10 veces superiores al nivel recomendado, pero no es posible obtener conclusiones finales sobre el potencial de provocación de dichas taquicardias.

#### *Población pediátrica*

En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo (Choong *et al.*, 2009) que incluía a 69 pacientes pediátricos con shock vasodilatador (edad de entre 4 y 14 años, 54 con shock séptico), 35 pacientes recibieron vasopresina (dosis inicial de 0,0005 U/kg/min que se aumentó a 0,002 U/kg/min) y 34 placebo. No se observaron diferencias entre la vasopresina y el placebo en la variable principal (tiempo de estabilidad hemodinámica sin vasoactivos: 49,7 horas en el grupo de vasopresina y 47,1 horas en el grupo de placebo) ni en la variable secundaria de eficacia; por ejemplo, días sin respirador, etc., Respecto a la mortalidad, 10 pacientes (30,3 %) murieron en el grupo de vasopresina y 5 (15,6 %) en el grupo de placebo. No está claro hasta qué punto estos resultados están condicionados por las diferencias basales encontradas en los dos grupos de tratamiento.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las concentraciones plasmáticas en situación de equilibrio se alcanzaron después de 30 min de perfusión continua de dosis de entre 10 y 350  $\mu$ U/kg/min (es decir, 0,007-0,0245 UI/min), lo que corresponde a una semivida inferior a 10 minutos. La exposición plasmática estaba cercana a la linealidad con la dosis en este intervalo posológico.

El metabolismo de la vasopresina era demostrable en homogenados de riñón e hígado humanos. Aproximadamente el 5 % de una dosis subcutánea de argipresina se elimina inalterada por la orina cuatro horas después de la aplicación.

No se han llevado a cabo estudios específicos que investiguen la farmacocinética en pacientes con disfunción renal o hepática.

No se dispone de información sobre la influencia que la edad, el sexo y la raza tienen sobre los efectos farmacocinéticos. No se dispone de datos FC para la población pediátrica.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se dispone de resultados de búsquedas sistemáticas sobre seguridad preclínica, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, genotoxicidad y potencial carcinogénico. La experiencia clínica con el uso de la argipresina no muestra riesgos especiales para los seres humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro sódico, ácido acético glacial para el ajuste del pH y agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

Una vez abierto, diluir y usar inmediatamente.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3..

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio transparente (tipo I, con un anillo de rotura en la parte estrecha de la ampolla) con 2 ml de concentrado para solución para perfusión.

Tamaños de envase: 5 y 10 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Empressin concentrado no se debe administrar sin diluir.

Se debe comprobar la presencia de partículas visibles y la decoloración de la solución antes de usarla. Solamente deben usarse soluciones claras e incoloras.

Preparar una solución para perfusión diluyendo 2 ml del concentrado con 48 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) (lo que equivale a 0,8 U.I. de argipresina por ml). El volumen total tras la dilución debe ser de 50 ml.

Ampollas para un solo uso, deseche la solución sobrante. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Octubre 2018

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2018