

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Argipressin Farmak, 20 IU/mL, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml roztworu zawiera 20 IU (j. m.) argipresyny (w postaci octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysta, bezbarwna ciecz, wolna od widocznych cząstek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Argipressin Farmak jest wskazany do leczenia niedociśnienia opornego na aminę katecholową po wstrząsie septycznym u pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Niedociśnienie oporne na katecholaminę występuje, jeśli nie można wyrównać średniego ciśnienia tętniczego krwi do wartości docelowej, mimo odpowiedniej substytucji objętości i podania amin katecholowych (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Dorośli

Leczenie produktem leczniczym Argipressin Farmak u pacjentów z niedociśnieniem opornym na katecholaminy najlepiej rozpocząć w ciągu pierwszych 6 godzin od wystąpienia wstrząsu septycznego lub w ciągu 3 godzin od wystąpienia wstrząsu u pacjentów otrzymujących wysokie dawki amin katecholowych (patrz punkt 5.1).

Argipressin Farmak należy podawać w ciągłej infuzji dożylniej w dawce 0,01 j.m. na minutę za pomocą pompy perfuzyjnej/motopompy. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększać co 15-20 minut do 0,03 j.m. na minutę. W przypadku pacjentów oddziału intensywnej terapii zwykle docelowe ciśnienie krwi to 65-75 mmHg. Argipressin Farmak należy stosować wyłącznie dodatkowo do konwencjonalnej terapii wazopresyjnej amin katecholowych. Dawki powyżej 0,03 j.m. na minutę należy stosować wyłącznie jako leczenie ratunkowe, gdyż może to powodować martwicę jelit i skóry oraz zwiększać ryzyko zatrzymania krążenia (patrz punkt 4.4). Czas trwania leczenia należy dobrać zależnie od indywidualnego obrazu klinicznego, ale najlepiej, aby potrwało ono co najmniej 48 godzin. Nie wolno nagle odstawić leczenia produktem leczniczym Argipressin Farmak. Należy to robić stopniowo zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta. Łączny czas trwania leczenia produktem leczniczym Argipressin Farmak zależy od decyzji lekarza.

Tempo infuzji zależnie od zalecanych dawek:

Dawka leku Argipressin Farmak/min	Dawka leku Argipressin Farmak/godz.	Szybkość infuzji
0,01 j.m.	0,6 j.m.	0,75 ml/godz.
0,02 j.m.	1,2 j.m.	1,50 ml/godz.
0,03 j.m.	1,8 j.m.	2,25 ml/godz.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania przedstawiono w punkcie 6.6.

### Sposób podawania

Infuzja dożylna.

Argipressin Farmak należy podawać przez centralną linię dożylną. Infuzję produktu leczniczego Argipressin Farmak można rozpocząć obwodowo, aby przywrócić średnie ciśnienie tętnicze, zamiast opóźnić rozpoczęcie do czasu uzyskania dostępu do żyły centralnej. Gdy Argipressin Farmak jest stosowany obwodowo, należy go podawać tylko przez krótki okres i do żyły w dole łokciowym lub w jego pobliżu. Gdy Argipressin Farmak jest podawany do żył obwodowych, możliwe jest dodatkowe rozcieńczenie.

### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Argipressin Farmak u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne argipresyny nie wykazały, czy osoby w wieku 65 lat i starsze reagują inaczej niż osoby młodsze. Zasadniczo dawki dla pacjenta w podeszłym wieku należy dobierać ostrożnie, zwykle zaczynając od dolnego zakresu dawkowania, co odzwierciedla większą częstość występowania zmniejszonej czynności wątroby, nerek lub serca oraz chorób współistniejących lub innej terapii lekowej.

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Argipressin Farmak należy stosować wyłącznie w przypadku, gdy docelowe ciśnienie tętnicze nie może być utrzymane za pomocą odpowiedniej substytucji płynów i podawania amin katecholowych.

Argipressin Farmak nie należy podawać w bolusie w ramach leczenia wstrząsu opornego na aminę katecholową.

Argipressin Farmak wolno podawać wyłącznie pod ścisłą i ciągłą obserwacją parametrów hemodynamicznych i parametrów danych narządów.

Argipressin Farmak należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z chorobami serca i naczyń. U pacjentów z zaburzoną reakcją serca może wystąpić pogorszenie rzutu serca.

Argipressin Farmak należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z przewlekłym zapaleniem nerek.

Agresywne leczenie pacjentów z wstrząsem wazodylatacyjnym może upośledzać perfuzję narządową, w tym przewodu pokarmowego. Dawkowanie należy dostosować do najniższej dawki zapewniającej klinicznie akceptowalną odpowiedź.

Podczas terapii Argipressin Farmak należy monitorować elektrokardiogram (EKG), objętość płynów i stężenie elektrolitów.

U pacjentów z chorobą naczyń obwodowych należy kontrolować stan skóry pod kątem objawów niedokrwienia (ból, zmiany koloru, temperatury lub czucia, brak tętna w kończynach).

Argipressin Farmak należy stosować ostrożnie u pacjentów z wielomoczem przed operacją i po operacji, ponieważ jego zapotrzebowanie u tych pacjentów może być znacznie niższe niż normalnie. Należy bardzo dokładnie kontrolować przyjmowanie i wydalanie płynów, szczególnie u pacjentów w śpiączce lub półśpiączce. Należy również okresowo kontrolować równowagę elektrolitową.

Argipressin Farmak może powodować zatrzymanie płynów. Należy w porę rozpoznać wczesne oznaki senności, bólu głowy, dezorientacji, bezmoczności i przyrostu masy ciała, aby zapobiec następującym po nim drgawkom, w ciężkich przypadkach śpiączce.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi, migreną, astmą, niewydolnością serca, dusznicą bolesną, zakrzepicą wieńcową, chorobą nerek, wolem z powikłaniami sercowymi, miażdżycą lub jakimkolwiek innym stanem, przy którym nagły wzrost objętości wody pozakomórkowej może stanowić ryzyko dla już przeciążonego układu.

Argipressin Farmak należy stosować ostrożnie

Argipresynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami współistniejącymi, o których wiadomo, że są związane z hiponatremią (np. zastoinowa niewydolność serca, marskość wątroby, krwotok podpajęczynówkowy tętniaka, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego, polidypsja) lub leczonych produktami leczniczymi, które mogą powodować hiponatremię (np. etomidat, diuretyki tiazydowe, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, okskarbazepina, karbamazepina, niektóre leki przeciwpsychotyczne i przeciwnowotworowe).

W populacji dzieci i młodzieży nie wykazano pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Argipressin Farmak u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Zwiększenie aktywności produktu leczniczego Argipressin Farmak:

Oczekuje się, że działanie presyjne amin katecholowych i produktu leczniczego Argipressin Farmak będzie się sumować w stosunku do średniego ciśnienia tętniczego i innych parametrów hemodynamicznych.

Jednoczesne podawanie leków blokujących zwoje może zwiększać wpływ produktu leczniczego Argipressin Farmak na średnie ciśnienie tętnicze.

Jednoczesne podawanie furosemidu zwiększa wpływ produktu leczniczego Argipressin Farmak na klirens osmotyczny i zwiększa przepływ moczu. U zdrowych osób jednoczesne podawanie furosemidu i argipresyny skutkowało 4-krotnym wzrostem klirensu osmotycznego i 9-krotnym wzrostem przepływu moczu. Ponadto furosemid zmniejsza klirens moczowy argipresyny. Ponieważ stężenia argipresyny w osoczu pozostają niezmiennione, znaczenie kliniczne tej interakcji farmakokinetycznej jest niewielkie.

Następujące leki mogą nasilać działanie antydiuretyczne produktu leczniczego Argipressin Farmak w przypadku jednoczesnego stosowania: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, karbamazepina, chlorpropamid, klofibrat, fludrokortyzon i mocznik.

Indometacyna może nasilać działanie produktu leczniczego Argipressin Farmak na nerki. U zdrowych mężczyzn podanie indometacyny po dożylnym wstrzyknięciu bolusa argipresyny spowodowało 2-krotny wzrost osmolarności moczu i 3-krotny spadek klirensu wolnej wody.

Leki podwyższające ciśnienie krwi mogą nasilać wzrost ciśnienia krwi wywołany przez Argipressin Farmak.

#### Zmniejszenie aktywności produktu leczniczego Argipressin Farmak:

Stosowanie z lekami podejrzanymi o powodowanie moczówki prostej (np. demeklocyklina, lit, foskarnet, klozapina) może zmniejszać działanie presyjne i działanie antydiuretyczne produktu leczniczego Argipressin Farmak.

Jednoczesne stosowanie norepinefryny lub heparyny może zmniejszać działanie antydiuretyczne produktu leczniczego Argipressin Farmak.

Zarówno tolwaptan jak i Argipressin Farmak mogą zmniejszać swoje indywidualne działanie diuretyczne lub antydiuretyczne.

Leki obniżające ciśnienie krwi mogą zmniejszyć wzrost ciśnienia krwi wywołany przez Argipressin Farmak.

Alkohol może zmniejszyć aktywność antydiuretyczną produktu leczniczego Argipressin Farmak.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych lub istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania wazopresyny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej u zwierząt z argipresyną (patrz punkt 5.3). W badaniach toksyczności reprodukcyjnej z substancjami pokrewnymi obserwowano poronienia i wady rozwojowe. Argipresyna może powodować skurcze macicy i zwiększone ciśnienie wewnątrzmaciczne w czasie ciąży oraz może zmniejszać perfuzję macicy.

Produktu leczniczego Argipressin Farmak nie należy stosować w czasie ciąży, o ile nie jest to wyraźnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy argipresyna przenika do mleka ludzkiego. Karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia produktem leczniczym Argipressin Farmak i na 1,5 godziny po jego zakończeniu, aby zminimalizować potencjalne narażenie karmionego piersią niemowlęcia. Należy rozważyć zalecenie karmiącej kobiecie odciążania i usuwania mleka z piersi.

##### Płodność

Brak dostępnych danych.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Argipressin Farmak może powodować zawroty głowy. Należy to wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli. Działania niepożądane wymieniono zgodnie

z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W literaturze zidentyfikowano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem argipresyny.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Wstrząs krwotoczny, krwotok trudny do zatamowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs) u pacjentów wrażliwych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiponatremia
	Nieznana	Zatrucie wodne, moczówka prosta po zaprzestaniu stosowania
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy, zawroty głowy, drżenie
Zaburzenia serca	Często	Arytmia, dusznica bolesna, niedokrwienie mięśnia sercowego
	Niezbyt często	Zagrażająca życiu arytmia, zatrzymanie akcji serca
	Nieznana	Niewydolność prawej komory, migotanie przedsionków, bradykardia, ostry zespół wieńcowy, niewydolność tętnic wieńcowych
Zaburzenia naczyniowe	Często	Bładość, zwężenie naczyń obwodowych, martwica
	Nieznana	Nadciśnienie tętnicze, zator żylny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, niedokrwienie jelit
	Niezbyt często	Nudności, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów, martwica jelit
	Nieznana	Erkutacja, biegunka, pilna potrzeba oddania stolca
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Martwica skóry, niedokrwienie palców*
	Nieznana	Nadpotliwość, pokrzywka, niedokrwienne owrzodzenia skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Zatrzymanie płynów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Skurcz macicy
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zmniejszenie wydajności serca, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności

	Nieznana	aminotransferaz Zwiększone stężenie kortyzolu, zwiększone stężenie hormonu wzrostu we krwi
--	----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

\* Niedokrwienie palców może wymagać interwencji chirurgicznej u pojedynczych pacjentów.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie produktu leczniczego Argipressin Farmak może objawiać się jako konsekwencja zwężenia naczyń w różnych łożyskach naczyniowych (obwodowych, kręzkowych i wieńcowych) oraz jako hiponatremia.

Przedawkowanie może rzadziej prowadzić do tachyarytmii komorowych (w tym *torsade de pointes*), rabdomiolizy i niespecyficznego objawów żołądkowo-jelitowych. Bezpośrednie skutki ustąpią w ciągu kilku minut od odstawienia leczenia.

W przypadku zatrucia wodnego nie należy podawać żadnych płynów, a leczenie produktem leczniczym Argipressin Farmak można czasowo przerwać do czasu wystąpienia wielomoczu. W ciężkich przypadkach można wykonać diurezę osmotyczną z użyciem mannitolu, hipertonicznej dekstrozy, mocznika z furosemidem lub bez niego.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty hormonalne działające ogólnoustrojowo. Hormony tylnego płata przysadki mózgowej. Wazopresyna i jej analogi.  
kod ATC: H01BA01

#### Mechanizm działania

Argipresyna, znana również jako hormon antydiuretyczny, jest peptydem wydzielanym endogennie przez tylny płat przysadki mózgowej w odpowiedzi na hiperosmolarne stany osocza lub ogólnoustrojową hipoperfuzję. Egzogenna argipresyna wywołuje wszystkie reakcje farmakologiczne, które zwykle wywołuje endogenna argipresyna.

W przypadku wstrząsu wazodylatacyjnego i zaawansowanego wstrząsu z dowolnej przyczyny występuje niedobór argipresyny. Egzogennie podawana argipresyna może przywrócić napięcie naczyń. Argipresyna działa zwężająco na naczynia krwionośne poprzez co najmniej cztery znane mechanizmy: poprzez aktywację receptorów naczyniowych V1, modulację kanałów  $K_{ATP}$ , modulację stężenia tlenu azotu i nasilenie działania leków adrenergicznych i innych zwężających naczynia krwionośne.

#### Działanie farmakodynamiczne

Podawana w dawkach terapeutycznych pacjentom z wstrząsem wazodylatacyjnym argipresyna zwiększa opór naczyniowy i średnie ciśnienie tętnicze (ang. mean arterial pressure, MAP). Ponadto

argipresyna ma tendencję do zmniejszania częstości akcji serca i rzutu serca. Działanie presyjne argipresyny jest proporcjonalne do szybkości infuzji leku.

#### *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

Dowody kliniczne skuteczności argipresyny we wskazaniu leczenie niedociśnienia po wstrząsie septycznym opornym na aminę katecholową oparte są na analizie kilku badań klinicznych i publikacji. W analizie tej ujęto łącznie 1588 pacjentów ze wstrząsem septycznym leczonych wazopresyną w warunkach kontrolowanych.

Największym badaniem nad wazopresyną stosowaną w przypadku wstrząsu septycznego było wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie (badanie VASST), w którym łącznie 778 pacjentów ze wstrząsem septycznym zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej wazopresynę w małej dawce (0,01 do 0,03 j.m./min) albo noradrenalinę (5 do 15 µg/min) oprócz wazopresorów podawanych metodą otwartą. Podczas rekrutacji pod uwagę byli brani pacjenci w wieku co najmniej 16 lat ze wstrząsem septycznym opornym na płyny, zdefiniowanym jako brak odpowiedzi na 500 ml 0,9% soli fizjologicznej lub konieczność podania wazopresorów lub noradrenaliny w małej dawce. Pacjenci musieli otrzymywać  $\geq 5$  µg/min norepinefryny lub odpowiednika przez co najmniej 6 kolejnych godzin w ciągu ostatnich 24 godzin oraz co najmniej 5 µg/min w ciągu ostatniej godziny przed randomizacją albo odpowiednik norepinefryny  $> 15$  µg/h przez trzy kolejne godziny. Ciśnienie krwi w obu grupach pacjentów było podobne przez całe badanie, podczas gdy częstość akcji serca była istotnie niższa w grupie otrzymującej wazopresynę niż w grupie norepinefryny w ciągu pierwszych 4 dni leczenia. Szybkość infuzji norepinefryny była istotnie niższa w grupie otrzymującej wazopresynę niż w grupie norepinefryny w ciągu pierwszych 4 dni ( $p < 0,001$ ). Nie było istotnej różnicy w głównym punkcie końcowym skuteczności, 28-dniowy współczynnik śmiertelności, między grupami wazopresyny (35,4%) i norepinefryny (39,3%) (95% przedział ufności [CI] -2,9% do 10,7%;  $p = 0,26$ ). Nie było również istotnej różnicy między dwiema grupami badawczymi we wskaźniku śmiertelności lub wskaźniku dysfunkcji narządów po 90 dniach (odpowiednio 43,9% i 49,6%;  $p = 0,11$ ).

W niedawnym podwójnie zaślepionym badaniu randomizowanym (VANISH) porównującym norepinefrynę z argipresyną (do 0,06 IU/min), śmiertelność w grupie argipresyny wynosiła 30,9%, zaś w grupie norepinefryny 27,5%. Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane zaobserwowano u 10,7% pacjentów z grupy leczonej argipresyną i u 8,3% pacjentów z grupy leczonej norepinefryną. Liczba przypadków wymagających leczenia nerkozastępczego była znacznie mniejsza w grupie argipresyny niż w grupie norepinefryny (25,4% w porównaniu z 35,3%).

#### *Wpływ na odstęp QT i QTc*

Eksperymentalnie wykazano, że duże dawki argipresyny powodowały arytmie komorowe u zwierząt. W planowanym zakresie dawek i sposobach podania (infuzja długotrwała) nie opisywano przypadków wydłużenia odstępu QT i QTc. Opisano pojedyncze przypadki tachykardii typu *torsade de pointes* u pacjentów otrzymujących argipresynę w leczeniu krwawień z żyłaków przełyku w dawkach przekraczających 10-krotność zalecanego poziomu, ale nie są możliwe ostateczne wnioski dotyczące potencjału torsadogenego.

#### Dzieci i młodzież

W wielośrodkowym podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo argipresyny jako środka wspomagającego (dawka początkowa 0,0005 IU/kg/min zwiększana do 0,002 IU/kg/min) u 65 dzieci z wstrząsem wazodylatacyjnym (przedział wiekowy 4–14 lat, 54 z wstrząsem septycznym) nie wykazano dowodów na poprawę wyników klinicznych. Nie było istotnej różnicy w czasie do osiągnięcia hemodynamicznej stabilności bez działania wazoaktywnego (pierwotny wynik) między grupą argipresyny i placebo (49,7 vs. 47,1 h;  $p=0,85$ ) ani w drugorzędym parametrze skuteczności, takim jak dni bez respiratora. W grupie argipresyny odnotowano 10 zgonów (30%), a w grupie placebo pięć (15,6%) (RR, 1,94; 95% CI, 0,75 do 5,05). Nie jest jasne, w jakim stopniu wynik ten był powiązany z różnicami wyjściowymi.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

U zdrowych pacjentów, stężenia argipresyny w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskano po 30 minutach infuzji ciągłej dawek pomiędzy 10 a 350  $\mu\text{IU}/\text{kg}/\text{min}$ . Stężenia argipresyny w osoczu zwiększają się liniowo wraz ze wzrostem szybkości infuzji.

Zgłoszony okres półtrwania argipresyny w osoczu wahał się od kilku do 24 minut; w związku z tym ciągła infuzja jest konieczna do utrzymania efektów.

### Metabolizm

Większość dawki argipresyny jest metabolizowana i szybko rozkładana w wątrobie i nerkach.

### Eliminacja

Wydalanie argipresyny z moczem i metabolizmem zwiększa się liniowo wraz ze wzrostem szybkości infuzji.

### Farmakokinetyka w populacjach szczególnych

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ani u dzieci i młodzieży.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki systematycznych badań nad bezpieczeństwem przedklinicznym, toksycznością dawek wielokrotnych, toksycznością reprodukcyjną, genotoksycznością i potencjałem rakotwórczym nie są dostępne.

Argipresyna jest endogennym hormonem peptydowym. Argipressin Farmak, 20 IU/ml, roztwór do wstrzykiwań jest wskazany w celu utrzymania hemodynamiki w przypadku wstrząsu septycznego, gdy endogenna argipresyna jest tłumiona. Dlatego nie oczekuje się, aby uzupełnianie argipresyny stanowiło ryzyko toksykologiczne.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty, woda do wstrzykiwań.

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane

### 6.3 Okres ważności

Nieotwarte opakowanie: 2 lata

Po pierwszym otwarciu: zużyć natychmiast.

Po rozcieńczeniu 0,9% chlorkiem sodu lub 5% glukozą do 0,8 jednostki/ml:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność w użyciu po rozcieńczeniu przez 18 godzin w temperaturze pokojowej lub 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C. Rozcieńczony roztwór należy wyrzucić po 18 godzinach w temperaturze pokojowej lub 24 godzinach w temperaturze 2°C – 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas przechowywania w użyciu i warunki przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien być on dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.  
Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułka z bezbarwnego szkła klasy hydrolitycznej I o pojemności 1 ml lub 2 ml z otoczką. 10 ampulek w tekturowym pudełku.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Argipressin Farmak, 20 IU/ml, roztwór do wstrzykiwań musi zostać rozcieńczony przed podaniem dożylnym.

Roztwór do wstrzykiwań przygotowuje się do użycia poprzez rozcieńczenie 2 ml koncentratu 48 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy (co odpowiada 0,8 IU argipresyny na ml). Całkowita objętość po rozcieńczeniu powinna wynosić 50 ml.

Bez specjalnych wymagań dotyczących utylizacji.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Farmak International Sp. z o.o.  
Aleja Jana Pawła II 22  
00-133 Warszawa

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**