

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Reverpleg 40 U.I./2 ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 Ampoule de 2 ml de solution à diluer pour perfusion contient 40 U.I standard d'acétate d'argipressine (soit 133 microgrammes).

1ml solution à diluer pour perfusion contient 20 U.I. standard d'acétate d'argipressine (soit 66.5 microgrammes).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

La solution est transparente, incolore et sans particule visible, et avec un pH entre 2.5 – 4.5.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Reverpleg est indiqué dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients âgés de plus de 18 ans. Une hypotension réfractaire aux catécholamines est définie par une pression artérielle moyenne qui ne peut être stabilisée à une valeur cible en dépit d'un remplissage vasculaire adéquat et d'un traitement par les catécholamines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Il est préférable d'initier le traitement par argipressine des patients présentant une hypotension réfractaire aux catécholamines, dans les six premières heures suivant le début du choc septique, ou dans les trois heures suivant le début du choc chez le patient recevant de fortes doses de catécholamines (voir rubrique 5.1).

L'argipressine doit être administrée par perfusion continue à un débit de 0,01 U.I. par minute en utilisant une pompe à perfusion volumétrique ou un pousse-seringue électrique. En fonction de la réponse clinique, la dose pourra être augmentée toutes les 15 à 20 minutes jusqu'à atteindre 0,03 U.I. par minute. La cible de pression artérielle moyenne pour les patients de réanimation est habituellement de 65 à 75 mm Hg.

L'argipressine doit être utilisé uniquement en complément d'une thérapie conventionnelle utilisant des catécholamines comme agent vasopresseur. Des doses supérieures à 0,03 U.I. par minute ne devraient être utilisées qu'en cas de traitement en urgence, car ces doses élevées peuvent induire une nécrose cutanée et intestinale, et accroître le risque d'arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4). La durée du traitement doit être adaptée de façon individuelle en fonction de l'état clinique et devrait se prolonger préférentiellement au moins 48 heures. Le traitement par argipressine ne doit pas être arrêté brutalement mais doit être réduit progressivement, en fonction de l'évolution clinique du patient. La durée totale du traitement par argipressine reste à la discrétion du clinicien en charge du patient.

Posologie

Vitesses de perfusion en fonction des doses recommandées :

Dose de Reverpleg/min	Dose de Reverpleg/heure	Vitesse de perfusion
0,01 U.I.	0,6 U.I.	0,75 ml/heure
0,02 U.I.	1,2 U.I.	1,50 ml/heure
0,03 U.I.	1,8 U.I.	2,25 ml/heure

Population pédiatrique

L'argipressine a été utilisée avec succès pour le traitement des chocs vasoplégiques réfractaires aux catécholamines chez les enfants et les nouveau-nés en réanimation et pendant la chirurgie. Cependant, en raison du faible nombre de cas rapportés dans les études cliniques, aucune information précise ne peut être donnée quant au rapport bénéfice-risque chez l'enfant ou le nouveau-né.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce produit ne doit pas être utilisé à la place d'autres produits contenant de l'argipressine dont la dose est exprimée en utilisant d'autres unités (par exemple Pressor Unit P.U. ou Unité de Vasopresseur)

L'argipressine ne doit pas être administré en injection unique (bolus) pour le traitement du choc réfractaire aux catécholamines.

L'argipressine doit être utilisé seulement avec un monitoring précis et continu de la fonction hémodynamique et des paramètres biologiques spécifiques au suivi clinique du choc septique.

Le traitement par argipressine ne doit être initié seulement si aucune pression artérielle suffisante ne peut être maintenue malgré un remplissage vasculaire adapté et un traitement vasopresseur à base de catécholamines.

L'argipressine doit être utilisé avec une précaution particulière chez les patients coronariens ou atteints de pathologies vasculaires. L'utilisation de fortes doses d'argipressine pour d'autres indications a provoqué des ischémies myocardiques ou mésentériques, des infarctus du myocarde ou de l'intestin, et une diminution sévère de la perfusion pouvant aboutir à une nécrose des extrémités des membres.

L'argipressine peut provoquer dans de rares cas une intoxication par l'eau, par rétention d'eau. Les signes de somnolence, d'atonie, de maux de têtes doivent être identifiés précocement afin de prévenir la survenue de coma ou de convulsions.

L'argipressine devrait être utilisée avec précaution en cas d'épilepsie, de migraine, d'asthme, d'insuffisance cardiaque ou toute condition pour laquelle un apport rapide d'eau extracellulaire peut produire un danger pour un organisme déjà saturé.

Un rapport bénéfice-risque positif n'a pas été démontrée dans la population pédiatrique. L'utilisation d'argipressine dans cette indication chez l'enfant ou le nouveau-né n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose administrée, c'est à dire « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante de carbamazépine, de chlorpropamide, de clofibrate, de carbamide, de fludrocortisone ou d'antidépresseurs tricycliques peut potentialiser l'effet antidiurétique de l'argipressine.

L'utilisation concomitante de déméclocycline, de norépinéphrine, de lithium, d'héparine ou d'alcool peut diminuer l'effet antidiurétique de l'argipressine.

Le furosémide accroît la clairance osmolaire et diminue la clairance rénale de la vasopressine. Etant donné que les taux plasmatique de vasopressine restent inchangés, la pertinence clinique de cette interaction reste faible.

Les agents de blocage ganglionnaire peuvent produire une augmentation marquée de la sensibilité aux effets vasopresseurs de l'argipressine.

Le tolvaptan et l'argipressine peuvent diminuer leurs effets diurétiques ou antidiurétiques respectifs. Les médicaments élevant la pression artérielle peuvent potentialiser l'élévation de pression artérielle induite par argipressine.

Les médicaments diminuant la pression artérielle peuvent réduire l'élévation de pression artérielle induite par argipressine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude animale évaluant l'impact sur la reproduction n'a été conduite avec l'argipressine. Dans des études de toxicité sur la reproduction sur des molécules apparentées, des avortements et des malformations ont été observés. L'argipressine peut provoquer des contractions de l'utérus et accroître la pression intra-utérine pendant la grossesse et peut réduire la pression de perfusion utérine. Argipressine ne doit être utilisé pendant la grossesse seulement chez les patientes où le traitement est jugé nécessaire.

Allaitement

Il n'existe pas de données concernant le passage de l'argipressine dans le lait maternel ou l'impact chez l'enfant allaité. L'argipressine doit être administré avec précaution chez la femme allaitante.

Fertilité

Il n'existe pas de données.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été faite concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets secondaires listés ci-dessous, considérés comme potentiellement ou probablement liés à l'administration d'argipressine, ont été rapportés chez 1 588 patients souffrant d'hypotension consécutive à un choc septique parmi lesquels 909 ont été inclus dans des essais cliniques contrôlés. Les effets secondaires sérieux les plus fréquents (incidence inférieure à 10%) ont été : arythmies menaçant le pronostic vital, les ischémies mésentériques, les ischémies digitales et les ischémies coronariennes aiguës.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables pouvant survenir avec Reverpleg sont résumés dans le tableau ci-dessous et classés en fonction des classes de systèmes d'organes et de leur fréquence.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence des effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>Peu fréquent</u> : hyponatrémie <u>Fréquence indéterminée</u> : intoxication par l'eau, diabète insipide après arrêt du médicament
Affections du système	<u>Peu fréquent</u> : tremblements, vertiges, maux de tête

nerveux	
Affections cardiaques	<u>Fréquent</u> : arythmie, angor, ischémie myocardique <u>Peu fréquent</u> : débit cardiaque réduit, arythmie engageant le pronostic vital, arrêt cardiaque
Affections vasculaires	<u>Fréquent</u> : vasoconstriction périphérique, nécrose, pâleur péri-buccale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<u>Peu fréquent</u> : bronchoconstriction
Affections gastro-intestinales	<u>Fréquent</u> : crampes abdominales, ischémie intestinale <u>Peu fréquent</u> : nausées, vomissements, flatulences, nécrose intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> : nécrose cutanée, ischémie digitale** <u>Peu fréquent</u> : transpiration, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Rare</u> : une anaphylaxie (arrêt cardiaque et/ou choc) a été observée peu après l'injection d'argipressine
Investigations	<u>Peu fréquent</u> : dans deux études cliniques, une hausse des taux plasmatiques de bilirubine et des transaminases ainsi qu'une baisse des thrombocytes ont été observées au cours du traitement par l'argipressine chez certains patients présentant un choc de vasodilatation

** L'ischémie digitale peut nécessiter une intervention chirurgicale chez des patients individuels.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Pour la Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be –

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas d'intoxication par l'eau, aucun fluide ne doit être administré et le traitement par argipressine doit être temporairement interrompu jusqu'à une diurèse abondante (polyurie). Dans les cas sévères, une diurèse osmotique peut être initiée à l'aide de mannitol, de soluté glucosé hypertonique, d'urée ou de furosémide.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vasopressine et analogues, Code ATC : H01BA01

Mécanisme d'action

L'argipressine (arginine vasopressine) est une hormone endogène possédant des effets osmorégulateurs, vasopresseurs, et sur le système nerveux central. Les effets périphériques de l'arginine vasopressine sont médiés par différents récepteurs de la vasopressine, dénommés récepteurs vasopressinergiques V1a, V1b, et V2. Les récepteurs V1a ont été retrouvés sur les vaisseaux artériels, leur activation induit une vasoconstriction en augmentant les ions calcium cytoplasmiques par l'intermédiaire de la voie phosphatidyl-inositol-biphosphate, qui est l'effet principal de l'argipressine.

Pendant la perfusion de vasopressine une réponse linéaire sur la pression artérielle peut être observée chez les patients en choc vasodilatateur (choc septique, choc vasoplégique et SIRS= syndrome de réponse

inflammatoire systémique). De façon spécifique, une corrélation significative a été démontrée entre les corrections de la pression artérielle moyenne (MAP) de base et la dose de vasopressine. Une relation significative comparable a été démontrée entre les doses de vasopressine et l'augmentation des résistances périphériques ainsi que la diminution du besoin en noradrénaline.

Une diminution de la fréquence cardiaque a été observée chez les patients en choc septique alors que la vasopressine était débutée et les catécholamines parallèlement diminuées. Dans une étude chez le volontaire sain, explorant les effets de la vasopressine perfusée après administration de lisinopril, la fréquence cardiaque a diminué de 67 +/- 6.5 à 62 +/- 4.5 bpm ($p < 0,05$). Une réduction de la fréquence cardiaque et de l'index cardiaque (IC) peut seulement être attendue à partir d'une dose de 0,1 U.I./min ou plus élevée.

Efficacité clinique

Les preuves cliniques de l'efficacité d'argipressine dans l'indication revendiquée de l'hypotension consécutive au choc septique réfractaire aux catécholamines est basée sur l'analyse de plusieurs essais cliniques et publications. Un total de 1 588 patients en choc septique qui ont été traités à cette date avec vasopressine dans des conditions contrôlées ont été inclus dans cette analyse.

L'étude la plus importante concernant vasopressine dans le choc septique a été une étude multicentrique randomisée en double-aveugle (étude VASST), dans laquelle un total de 778 patients en choc septique a été randomisé pour recevoir soit une faible dose de vasopressine (0,01 à 0,03 U.I./min) soit de la noradrénaline (5 à 15 µg/min) en plus des vasopresseurs administrés en ouvert. Les patients âgés de 16 ans ou plus et présentant un choc septique résistant aux fluides, définis comme une absence de réponse à l'administration de 500 mL de sérum salin, ou requérant des vasopresseurs ou une faible dose de noradrénaline, ont été considérés éligibles pour inclusion. Les patients ayant reçu ≥ 5 µg/min de noradrénaline ou équivalent pendant au moins 6 heures consécutives dans les 24 heures précédentes et ayant reçu au moins 5 µg/min dans la dernière heure précédant la randomisation ou une dose de noradrénaline équivalente à > 15 µg/hr pendant 3 heures consécutives. Le critère primaire d'efficacité était le décès par quelle que cause, évalué à 28 jours après le début de traitement par les drogues étudiées. Il n'y a pas eu de différence sur le critère primaire entre les groupes vasopressine (35,4%) et noradrénaline (39,3%) [intervalle de confiance à 95% : -2,9% à +10,7% ; $p = 0,26$]. De façon similaire, il n'y a pas eu de différence significative pour la mortalité à 90 jours (43,9% et 49,6%, respectivement ; $p = 0,11$).

Dans une étude randomisée récente réalisée en double aveugle (VANISH) comparant la noradrénaline et une introduction précoce d'argipressine (jusqu'à 0,06 UI/min), la mortalité dans le groupe argipressine a été de 30,9% et dans le groupe noradrénaline de 27,5%. Un ou plusieurs effets secondaires sérieux ont été rapportés chez 10,7% des patients sous argipressine et chez 8,3% des patients sous noradrénaline. Le groupe argipressine a nécessité significativement moins de recours à l'épuration extra-rénale comparé au groupe noradrénaline (25,4% vs 35,3%).

Effets sur l'intervalle QT et QTc.

Sur un modèle expérimental animal, de fortes doses de vasopressine ont induit des arythmies. Aux doses et par la voie d'administration (perfusion chronique) proposées dans l'indication, une prolongation de l'intervalle QT et QTc ne sont pas décrites. Des cas isolés de tachycardies en torsade de pointes ont été décrites chez des patients ayant reçu de la vasopressine pour le traitement de saignements de varices œsophagiennes à des doses 10 fois supérieures à celles recommandées mais aucune conclusion finale sur le potentiel torsodogénique n'est possible.

Population pédiatrique

Dans une étude randomisée en double-aveugle contrôlée versus placebo (Choong et al, 2009) incluant 69 patients de pédiatrie en choc vasoplégique (âge allant de 4 à 14 ans, 54 chocs septiques), 35 patients ont reçu la vasopressine (à une dose commençant à 0,0005 UI/kg/min jusqu'à 0,002 U.I./kg/min) et 34 ont reçu du placebo. Il n'y a pas eu de différence significative entre la vasopressine et le placebo concernant le critère principal d'efficacité (délai pour une stabilité hémodynamique sans vasopresseur, 49,7 heures pour le groupe vasopressine et 47,1 heures pour le groupe placebo) et pour le critère d'efficacité secondaire tel que les jours sans ventilation artificielle etc. Dix patients (30,3%) sont décédés dans le groupe vasopressine et 5 patients (15,6%) dans le groupe placebo. Le degré de relation entre ce résultat et les différences observées dans les valeurs de base n'apparaît pas clairement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les taux plasmatiques à l'équilibre ont été atteints après 30 minutes de perfusion continue de doses entre 10 et 350 $\mu\text{U/kg/min}$ (i.e. 0.007-0.0245 IU/min) (i.e. 0,007- 0,0245 UI/min) ce qui correspond à une demi-vie de moins de 10 minutes. Dans cet éventail de dose, les taux plasmatiques sont atteints avec une relation proche de la dose-linéarité.

Biotransformation

Le métabolisme de la vasopressine peut être mis en évidence dans des homogénats de foie et rein humains. Il n'existe pas d'études spécifiques conduites pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques (PK) chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Il n'existe pas d'information sur l'influence de l'âge, du genre ou de la race sur les paramètres pharmacocinétiques. Il n'y a pas de donnée pharmacocinétique disponible concernant la population pédiatrique.

Elimination

Approximativement 5% d'une dose administrée par voie sous-cutanée est excrétée de manière inchangée dans les urines, quatre heures après son administration.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité préclinique systémique, de toxicité par dose répétée, de toxicité sur la reproduction, de génotoxicité et carcinogénicité potentielle ne sont pas disponibles. L'expérience d'utilisation clinique de l'argipressine n'a montré aucun risque particulier chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide acétique glacial pour ajustement du pH, eau pour préparation injectable.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

Après ouverture, diluer et utiliser immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule (verre transparent de type I, avec un anneau de rupture sur la partie étroite de l'ampoule) de 2 ml.
Boîte de 5 ou 10 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reverpleg solution à diluer pour perfusion ne doit pas être administré sans être préalablement dilué.

La solution doit être examinée en recherchant l'absence de particule visible ou de décoloration avant toute utilisation. Seule une solution claire, incolore peut être utilisée.

La solution pour perfusion doit être préparée en diluant l'ampoule de 2 ml dans 48 ml d'une solution de chlorure de sodium pour préparations injectables à 0,9% équivalent à 0,8 U.I. d'argipressine par ml. Le volume final après dilution doit être de 50 ml.

L'utilisation de l'ampoule est à usage unique, toute solution restante doit être éliminée. Tout produit non utilisé et tous les déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE542195

LU : 2019110241

- 0880019: Boîte de 5 ampoules de 2 mL
- 0880022: Boîte de 10 ampoules de 2 mL

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 juin 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2024